

THESIS

MUNICH

1966

ÜBER DIE NEBENWIRKUNGEN  
ANTIKONVULSIVER MEDIKAMENTE  
IM KINDESALTER

Heidemarie Dentzien

LANE MEDICAL LIBRARY  
STANFORD UNIVERSITY  
300 PASTEUR DRIVE  
PALO ALTO, CALIF.







Digitized by the Internet Archive  
in 2026

[https://archive.org/details/IA40153513\\_0039](https://archive.org/details/IA40153513_0039)

ÜBER DIE NEBENWIRKUNGEN  
ANTIKONVULSIVER MEDIKAMENTE  
IM KINDESALTER

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin  
verfaßt und  
einer Hohen Medizinischen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Heidemarie Dentzien  
aus Hannover

München 1966

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

|                      |                            |
|----------------------|----------------------------|
| Berichterstatter:    | Professor Dr. H. -D. PACHE |
| Mitberichterstatter: | Professor Dr. A. WISKOTT   |
| Dekan:               | Professor Dr. M. KIESE     |

Tag der mündlichen Prüfung: 8. 11. 1966

## GESCHICHTLICHE VORBEMERKUNGEN

Die erste Möglichkeit einer Epilepsie-Therapie wurde vor etwa 100 Jahren gefunden, als LOCOCK die Bromsalztherapie einführte, die 50 Jahre lang die einzige Behandlungsweise darstellte. Die Forderung an alle Antiepileptika, die bisher entwickelt wurden, ist, Anfallsfreiheit oder weitgehende Minderung der Zahl der Anfälle herbeizuführen und eine möglichst geringe Toxizität zu entfalten. Die Bromsalze mußten wegen ihrer "erheblichen Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, Anorexie, Bromdermatitis oder auch Brompsychosen" (POECK 28) häufig in der Dosis vermindert oder abgesetzt werden.

1912 fand man das Luminal und 1932 das Prominal, beides Barbitursäure-abkömmlinge, deren Nebenwirkungen nach MATTHES (25) lediglich auf einem sedierenden Effekt beruhen. Allergische Reaktionen sind unbedeutend, bluttoxische extrem selten und an medikamentenspezifischen Nebenwirkungen erwähnt JANZ (18) Schläfrigkeit, Nystagmus und Ataxie; BAMBERGER und MATTHES (2) sehen "stärkere Somnolenz, Ataxie, Reizbarkeit und motorische Unruhe" als Zeichen einer Überdosierung. STAUDER (DREYER 7) warnt vor dem Dauergebrauch der Barbiturate, da Wesensveränderung als "Kardinalsymptom" auftritt. Müdigkeit, Ataxie, Nystagmus, vermehrte Erregbarkeit, Hautausschläge und selten Knochenmarksveränderungen gibt DREYER (7) als Nebenwirkungen von Luminal und Prominal an.

1938 wurde von MERRITT und PUTNAM das Diphenylhydantoin (DPH) in Form des Zentropils eingeführt. "Mit dieser Substanz war das erste Antiepileptikum gefunden, das nicht zentral dämpfend, sondern leicht anregend wirkte ... " (POECK 28). Die Schläfrigkeit spielt also keine wesentliche Rolle bei den Nebenwirkungen von DPH, um so sorgfältiger müssen aber die toxischen und Überdosierungserscheinungen berücksichtigt werden. BAMBERGER und MATTHES (2) geben eine Anzahl von Nebeneffekten an:

- a) allgemeine und örtliche Unverträglichkeitserscheinungen wie Kopfschmerzen, Müdigkeit, Magenbeschwerden und Übelkeit;
- b) allergische Reaktionen wie Eosinophilie, Exanthem, Fieber, Drüsenschwellung, Stomatitis und
- c) toxische Erscheinungen in Form von Blutbildveränderungen wie Leukopenie, Agranulozytose, Thrombopenie, Anaemie und Panmyelophthise und außerdem cerebellare Ataxie, Nystagmus, artikulatorische Sprachstörungen, Benommenheit, Erbrechen und Gingivahyperplasie.

Verlangsamung, Apathie, Rausch, Schwindel, Diplopie und Tremor wer-

den neben anderem von BAMBERGER (1) und von DREYER (7) beschrieben. DREYER und MATTHES (25) sprechen auch vom Auftreten einer Hypertrichose als Folge der Zentropilbehandlung.

Anfang der fünfziger Jahre wurde Mesantoin, ebenfalls ein Hydantoinpräparat, entwickelt, das zwar die gleichen Nebenwirkungen wie Zentropil hervorruft, aber, wie BAMBERGER (1) feststellt, nur in einem geringeren Prozentsatz. "Die Toleranzgrenze für Mesantoin liegt etwa um das Doppelte höher als für Zentropil" schreiben BAMBERGER und MATTHES (2), wohingegen DREYER (11) die Meinung vertritt, daß die Nebenerscheinungen, besonders die Knochenmarkschäden, bei Mesantoin ausgeprägter sind als bei Zentropil. In einer anderen Veröffentlichung (8) schreibt er: "Die bei Diphenylhydantoin zu beobachtenden, allerdings nicht so schwerwiegenden Nebenerscheinungen wie Zahnfleischhypertrophie, Diplopie, Ataxie, Magen-Darm-Beschwerden treten bei Mesantoin wesentlich weniger häufig auf. Wir haben jedoch mit DPH in den üblichen Dosen so schwere Komplikationen wie beim Mesantoin nicht gesehen ...".

Um 1945 fand man die antiepileptische Wirkung des Oxazolidins Tridione, dessen allergische und toxische Nebenwirkungen stärker als bei den Hydantoinen sind (MATTHES 25). Durch die Entdeckung der Succinimide 1951, die eine wesentlich geringere Toxizität aufweisen, wurden die Oxazolidinpräparate in den Hintergrund gedrängt. - BAMBERGER und MATTHES (2) stellen unter den Nebenwirkungen bei Oxazolidinmedikamenten Photophobie ( - ZIEHEN (36) vermutet als Ursache für die Blendungserscheinung eine allergische Reaktionslage - ), Müdigkeit, Benommenheit, toxische und allergische Blutbildveränderungen an erste Stelle. Außerdem erwähnen sie das Vorkommen von Exanthenen, Lymphknotenschwellungen, Fieber, Diplopie, Nierenschädigung, Singultus, Akne und Schwindel. Bei einer Kombination mit Hydantoinen werden die Nebenwirkungen noch vermehrt und verstärkt. DREYER (7) beschreibt ebenfalls diese Nebenerscheinungen und fügt Ataxie, Gereiztheit und seltene Leberschädigungen hinzu.

Die Succinimidpräparate Suxinutin und Petnidan werden von MATTHES (25) dagegen als völlig gefahrlos bezeichnet. JANZ (18) gibt nur gelegentlich auftretende und unbedeutende allergische Reaktionen neben belebender Wirkung an. Bei Suxinutin weist BAMBERGER (1) lediglich auf das Auftreten einer Leukopenie hin, er stellt aber keinen "nennenswerten Effekt auf das ZNS" fest. LEHMANN (20) berichtet von einer schweren Panmyelophthase auch nach Suxinutingabe. (5 Monate lang 2 Teel. (die). Völlig harmlos ist also auch dieses Antiepileptikum nicht.

1953 wurde das Pyrimidinderivat Mylepsin als neues Antiepileptikum entwickelt. Es hat nach MATTHES (25) und JANZ (18) nur einen gering sedierenden Nebeneffekt und löst zu Anfang der Behandlung Schwindelerscheinungen und Apa-

thie aus. Es werden aber auch schwererwiegende Nebenwirkungen beschrieben wie Lethargie und Gereiztheit, Ataxie, verwaschene Sprache, allergische Erscheinungen und Diplopie (BAMBERGER und MATTHES 2, DREYER 7). JANZ (18), BAMBERGER und MATTHES und DREYER stimmen darin überein, daß bei Mylepsin keine toxischen Blutbildveränderungen auftreten.

## UNTERSUCHUNGEN AN DER MÜNCHENER UNIVERSITÄTSKINDERKLINIK

Es wurden aus den Jahren 1959 - 1963 insgesamt 569 Fälle ausgewertet. Es sollte untersucht werden, inwieweit sich die antikonvulsiven Medikamente in Bezug auf ihre Nebenwirkungen unterscheiden. Für jedes Kind mit Nebenercheinungen bei antiepileptischer Behandlung wurde eine Karteikarte angelegt. Es wurden die Art der Nebenwirkung, die Dosierung der Medikamente, Dosisänderung bzw. Absetzung, das Alter des Kindes und eine eventuell vorhandene allergische Diathese darauf vermerkt. Bei wiederholter stationärer Aufnahme wurden die Angaben in die bereits angelegte Karteikarte eingetragen.

Es war teilweise sehr schwierig, den genauen Zeitpunkt des Beginns einer Nebenreaktion festzustellen, weil sie gelegentlich nicht während des klinischen Aufenthaltes aufgetreten war und die Eltern nur ungenaue Angaben machen konnten. Auch ist manchmal nicht eindeutig z. B. eine Blutbildveränderung auf ein Antikonvulsivum oder einen Infekt zurückzuführen.

Wichtig ist die Festsetzung der Grenze des pathologischen Blutbildes. In der Münchener Universitätskinderklinik werden Leukozytenwerte unter 3000 als Leukopenie beurteilt. Ein Absinken der Granulozyten unter 1500 zwingt zum Absetzen des Medikaments, eine Eosinophilie wird erst bei Werten über 7 % als bedenklich angesehen und eine Thrombopenie bei einer Thrombozytenzahl von weniger als 50 000 (BEGEMANN und HARWERTH). Wenn die Blutbildveränderungen mit denen, die BAMBERGER und MATTHES (2) angeben, verglichen werden sollen, muß berücksichtigt werden, daß diese Autoren bereits Leukozytenwerte unter 5000, Granulozytenzahlen unter 3000 und Eosinophile über 5 % pathologisch bewerten. Daraus ergeben sich Unterschiede in zahlenmäßigen Angaben der Häufigkeit einzelner Nebenwirkungen.

Zunächst wurde die Anzahl der mit Antikonvulsiva behandelten Kinder in jedem Jahr festgestellt und mit der Zahl der Kinder mit Nebenwirkungen verglichen. Jedes Kind, das in mehreren Jahren hintereinander stationär war, wurde

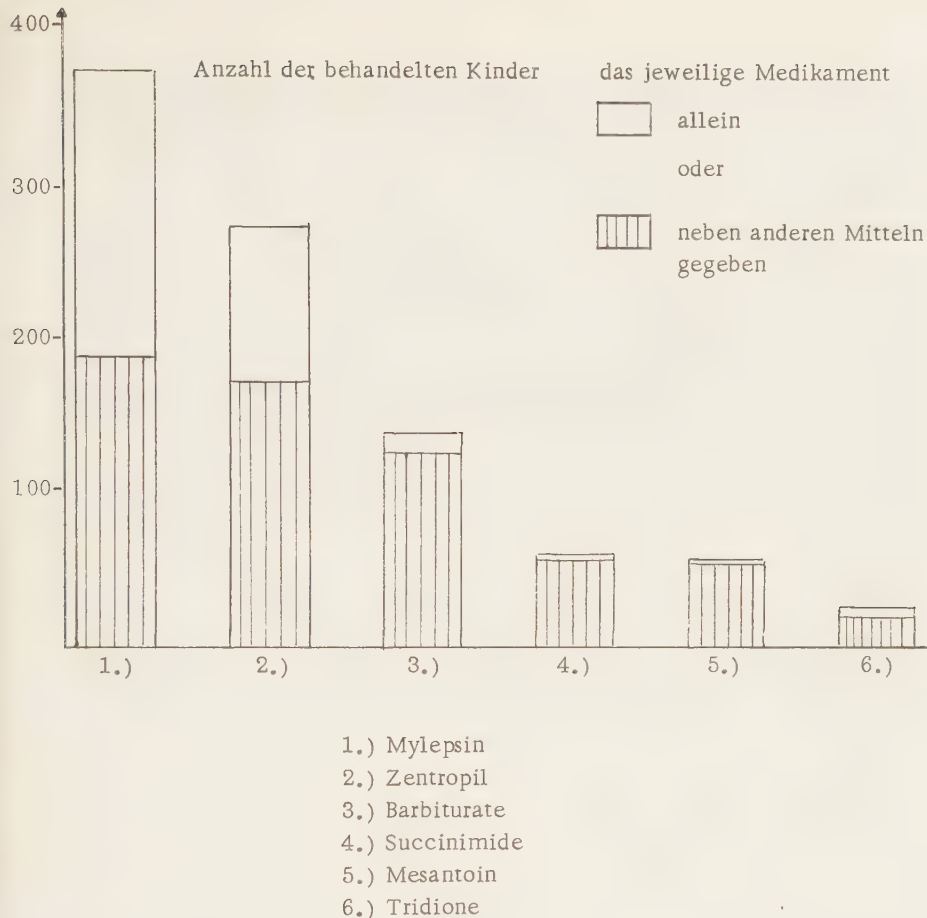
als ein Fall gezählt und zwar in dem letzten Jahr, in dem es in der Klinik war. Die Prozentwerte werden mit Berücksichtigung des einfachen statistischen mittleren Fehlers angegeben.

| Jahrgang                             | 1959                          | 1960                          | 1961                          | 1962                          | 1963                          | Summe                          |
|--------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|
| Anzahl der behandelten Kinder        | 89                            | 121                           | 120                           | 98                            | 141                           | 569                            |
| davon ♂                              | 47                            | 62                            | 64                            | 55                            | 81                            | 309                            |
| und ♀                                | 42                            | 59                            | 56                            | 43                            | 60                            | 260                            |
| Anzahl der Kinder mit Nebenwirkungen | 18 =<br>20,2%<br><u>+ 4,2</u> | 43 =<br>35,5%<br><u>+ 4,4</u> | 46 =<br>38,3%<br><u>+ 4,4</u> | 31 =<br>31,6%<br><u>+ 4,7</u> | 37 =<br>26,2%<br><u>+ 3,7</u> | 175 =<br>30,7%<br><u>+ 1,9</u> |
| davon ♂                              | 11                            | 23                            | 25                            | 20                            | 27                            | 106                            |
| und ♀                                | 7                             | 20                            | 21                            | 11                            | 10                            | 69                             |

TABELLE 1

Aus der Tabelle läßt sich entnehmen, daß in den fünf untersuchten Jahren 175 = 30,7 % + 1,9 aller Kinder Nebenwirkungen bekamen. Von den 569 behandelten Kindern waren 309 = 54,0 % + 2,1 Jungen und 260 = 46 % + 2,1 Mädchen. Die Nebenwirkungen verteilten sich auf 106 = 34,3 % + 2,7 Jungen und 69 = 26,5 % + 2,7 Mädchen. Unter Berücksichtigung des mittleren Fehlers ist nur eine geringe Häufung der Nebenwirkungen bei Jungen zu erkennen. Bei der Beurteilung jedes einzelnen Medikaments müssen zwei Arten der Medikation unterschieden werden, einmal die Gabe des Mittels allein und zum anderen die Verabreichung des Mittels neben anderen Antikonvulsiva. Von den insgesamt 569 behandelten Kindern bekamen 321 nur ein Medikament, die restlichen 248 Kinder mußten auf verschiedene Antiepileptika eingestellt werden. In der folgenden Aufstellung sind die Medikamente verzeichnet, die allein verabreicht wurden:

|             |           |
|-------------|-----------|
| Mylepsin    | : 193 mal |
| Zentropil   | : 105 mal |
| Mesantoin   | : 1 mal   |
| Barbiturate | : 14 mal  |
| Tridione    | : 5 mal   |
| Succinimide | : 3 mal   |



Hier soll betont werden, daß sämtliche Patienten stationär eingestellt wurden und infolgedessen die Zahl der "rein" mit Succinimiden behandelten Kinder so gering ist.

In der hiesigen Klinik wurden 383 Kinder mit Mylepsin und 278 mit Zentropil behandelt. Diese beiden Mittel wurden bei weitem am häufigsten verabreicht und lassen deshalb eine eindeutigere Beurteilung zu.

| Jahrgang                                                 | 1959 | 1960 | 1961 | 1962 | 1963 | Summe |
|----------------------------------------------------------|------|------|------|------|------|-------|
| Anzahl der mit<br><u>Mylepsin</u><br>behandelten Kinder  | 65   | 88   | 79   | 63   | 88   | 383   |
| davon nur mit<br>Mylepsin                                | 52   | 49   | 33   | 18   | 41   | 193   |
| Mylepsin neben anderen<br>Antikonvulsiva                 | 13   | 39   | 46   | 45   | 47   | 190   |
| Anzahl der mit<br><u>Zentropil</u><br>behandelten Kinder | 16   | 41   | 75   | 63   | 83   | 278   |
| davon nur mit<br>Zentropil                               | 9    | 14   | 28   | 25   | 29   | 105   |
| Zentropil neben anderen<br>Antikonvulsiva                | 7    | 27   | 47   | 38   | 54   | 173   |

TABELLE 2

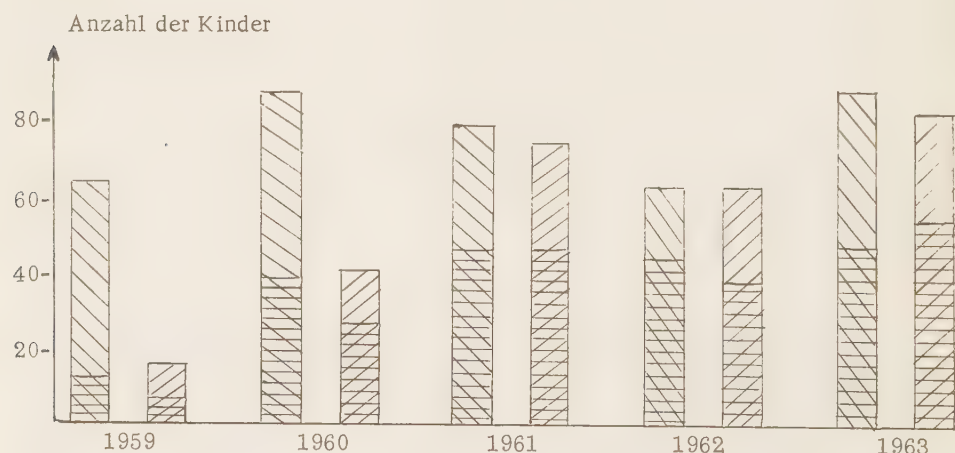
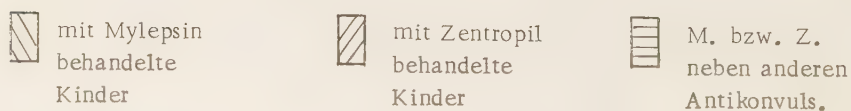


Abb. 1



In der Anzahl der mit Mylepsin behandelten Kinder läßt sich kein entscheidender Unterschied in den Jahrgängen entdecken, wogegen die Angaben der Zentropilmedikation ein Zunehmen von 1959 bis 1963 erkennen lassen.

Die Zahlenangaben der Nebenwirkungen gliedern sich wiederum in zwei Gruppen, und zwar müssen die Nebenerscheinungen bei "reiner" Behandlung mit nur einem einzigen Medikament abgegrenzt werden gegen die bei "kombinierter" Behandlung, wobei mehrere Antikonvulsiva in Kombination gegeben wurden. Hierbei muß beachtet werden, daß von einer Kombination nur in seltenen Fällen mit Sicherheit gesagt werden kann, welches der Mittel für die entstandene Nebenwirkung verantwortlich gemacht werden kann. Deshalb muß jedes der kombinierten Mittel als Ursache oder "Mitursache" angesehen werden. Aus diesem Grunde wurden die Nebenwirkungen bei "reiner" und bei "kombinierter" Behandlung getrennt voneinander untersucht, und die Summe beider ist mit Vorbehalten zu beurteilen.

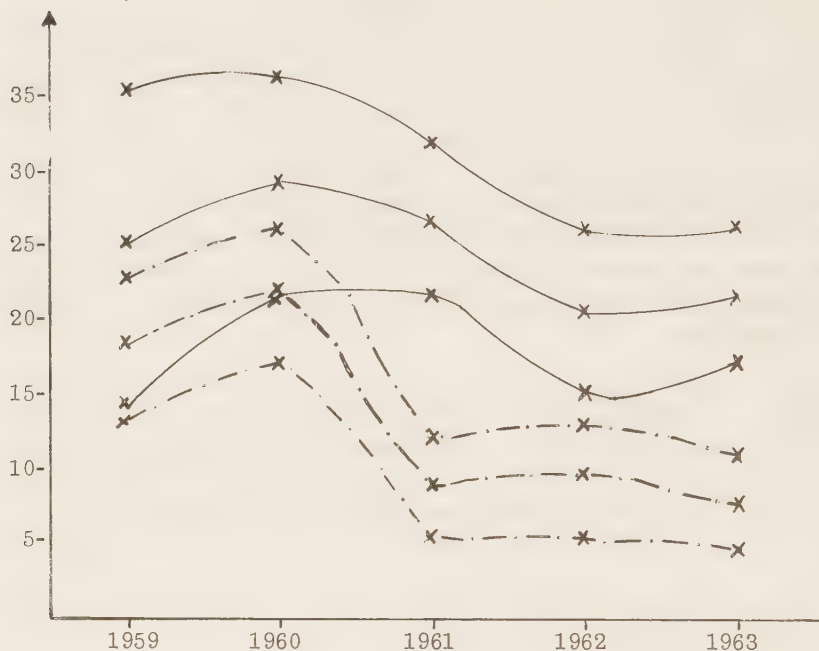
| Jahrgang |         | 1959                   | 1960                   | 1961                   | 1962                   | 1963                   | Summe                   |
|----------|---------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|-------------------------|
| Mylepsin | a) + b) | 14 =<br>21,5%<br>+ 5,1 | 25 =<br>28,4%<br>+ 4,7 | 24 =<br>30,4%<br>+ 5,1 | 15 =<br>23,8%<br>+ 5,5 | 16 =<br>18,2%<br>+ 4,1 | 94 =<br>24,5%<br>+ 2,2  |
|          | a)      | 12 =<br>18,4%<br>+ 4,8 | 19 =<br>21,6%<br>+ 4,3 | 7 =<br>8,8%<br>+ 3,2   | 6 =<br>9,5%<br>+ 3,8   | 7 =<br>7,9%<br>+ 2,9   | 51 =<br>13,3%<br>+ 1,7  |
|          | b)      | 2                      | 7                      | 18                     | 9                      | 10                     | 46                      |
|          | a) + b) | 5 =<br>31,2%<br>+ 11,9 | 18 =<br>43,9%<br>+ 7,9 | 35 =<br>46,6%<br>+ 5,8 | 18 =<br>28,5%<br>+ 5,8 | 30 =<br>36,1%<br>+ 5,4 | 106 =<br>38,1%<br>+ 2,9 |
|          | a)      | 4 =<br>25,0%<br>+ 11,2 | 12 =<br>29,2%<br>+ 7,2 | 20 =<br>26,6%<br>+ 5,1 | 13 =<br>20,6%<br>+ 5,2 | 18 =<br>21,6%<br>+ 4,6 | 67 =<br>24,1%<br>+ 2,6  |
|          | b)      | 1                      | 7                      | 17                     | 5                      | 13                     | 43                      |

a) = Anzahl der Kinder mit Nebenwirkungen bei "reiner" Mylepsin- bzw. Zentropilbehandlung.

b) = Anzahl der Kinder mit Nebenwirkungen bei "kombinierter" Mylepsin- bzw. Zentropilbehandlung.

a) und b) erscheinen immer wieder mit der gleichen Bedeutung in dieser Arbeit.

a) in % (siehe Tabelle 3)



Kurve 1

———— Zentropil mit statist.  
Fehler  
- - - - - Mylepsin mit statist.  
Fehler

Aus der Tabelle geht hervor, daß die Nebenwirkungen bei Zentropil häufiger auftreten als bei Mylepsin, sowohl bei "reiner" als auch bei "kombinierter" Behandlung. Die Summe aller fünf Jahrgänge ergibt folgende Zahlen: bei "reiner" Mylepsintherapie hatten  $13,3\% \pm 1,7$  der Kinder Nebenwirkungen, bei entsprechender Zentropilbehandlung jedoch  $24,1\% \pm 2,6$ , es besteht also etwa das Verhältnis 2 : 3,7 Mylepsinnebenwirkungen zu Zentropilnebenwirkungen. Der Vergleich der Prozentwerte der Summe der Nebenwirkungen bei "reiner" und "kombinierter" Behandlung ergibt  $24,5\% \pm 2,2$  bei Mylepsin und  $38,1\% \pm 2,9$  bei Zentropil. Der Unterschied wird also etwas kleiner, Mylepsin- und Zentropilnebenwirkungen stehen etwa in dem Verhältnis 2 : 3,1. Bei der Auswertung der Ta-

belle muß daran gedacht werden, daß einige Kinder unter die Rubriken a) und b) fallen, z. B. wenn sie in verschiedenen Jahren in der Klinik waren und einmal eine Nebenwirkung bei "reiner" und das andere Mal bei "kombinierter" Behandlung aufwiesen. Sonst wurde jedes Kind nur einmal bei jedem Medikament aufgeführt, unabhängig davon, wie oft Nebenwirkungen bei einem Mittel aufgetreten sind. - Aus der 1. Kurve wird ein Absinken der Nebenwirkungen sowohl bei Mylepsin- als auch bei Zentropilbehandlung im Laufe der Jahre deutlich.

Die folgende Tabelle gibt die Antikonvulsiva an, die im Verlauf dieser Arbeit genauer untersucht werden sollen. Die übrigen Antiepileptika, die in den 5 Jahren an der Münchener Universitätskinderklinik verabreicht wurden, werden wegen ihrer geringen Zahl an Verordnungen nicht berücksichtigt. - (Suxinutin-Petnidan-Zarontin) (Tridione-Petidion). Außerdem ist die Anzahl der Kinder mit Nebenwirkungen verzeichnet.

| Medikamente     | Anzahl der behandelten Kinder | a) + b)              | a)                  | b) |
|-----------------|-------------------------------|----------------------|---------------------|----|
| 1.) Mylepsin    | 383                           | 94 = 24,5%<br>+ 2,2  | 51 = 13,3%<br>+ 1,7 | 46 |
| 2.) Zentropil   | 278                           | 106 = 38,1%<br>+ 2,9 | 67 = 24,1%<br>+ 2,6 | 43 |
| 3.) Barbiturate | 141                           | 23 = 16,3%<br>+ 3,0  | 11 = 7,8 %<br>+ 2,3 | 13 |
| 4.) Succinimide | 59                            | 24 = 40,6%<br>+ 6,3  | 4 = 6,7 %<br>+ 3,2  | 21 |
| 5.) Mesantoin   | 55                            | 23 = 41,8%<br>+ 6,7  | 4 = 7,2 %<br>+ 3,5  | 20 |
| 6.) Tridione    | 24                            | 7 = 29,1%<br>+ 9,6   |                     | 7  |

TABELLE 4

Aus der Tabelle geht hervor, daß die Nebenerscheinungen bei jedem Medikament durch Kombination mit anderen Antiepileptika vermehrt werden im Vergleich zu denen, die bei "reiner" Behandlung auftreten.

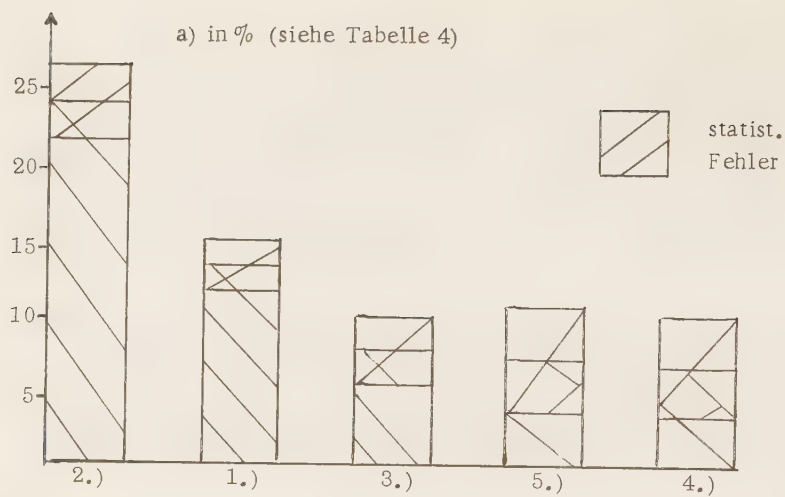


Abb. 2a

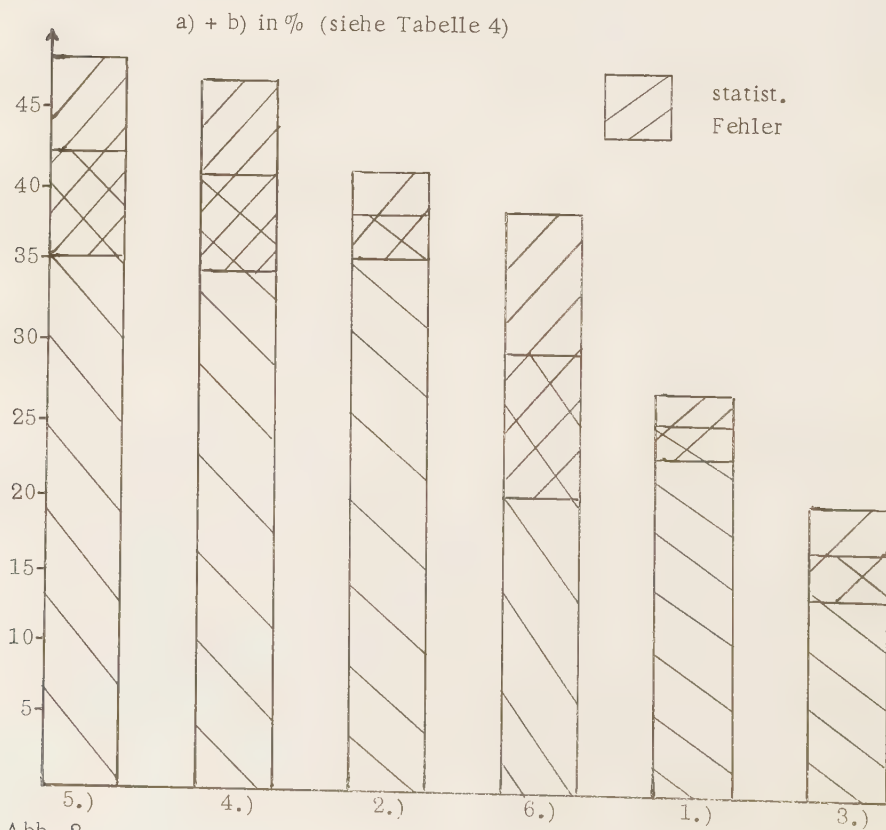


Abb. 2

Die Abbildungen 2a und 2 veranschaulichen den prozentualen Anteil der Kinder mit Nebenwirkungen bei "reiner" (2a) und bei "reiner und kombinierter" Behandlung (2) unter Berücksichtigung des statistischen Fehlers.

Bei dem Vergleich der beiden Abbildungen ergeben sich scheinbare Abweichungen, die im Folgenden erklärt werden. Daß Mesantoin in Abbildung 2a einen so niedrigen Wert aufweist, ist auf die kleine Zahl der "rein" mit Mesantoin behandelten Kinder zurückzuführen. Die Succinimide erwecken in Abbildung 2 den Anschein, als seien sie mit weitaus mehr Nebenwirkungen belastet als z. B. Mylepsin. Das ist damit zu begründen, daß die meisten Nebenerscheinungen bei einer Kombination von Succinimiden und Hydantoinen (11mal) oder Succinimiden und Mylepsin (9mal) auftraten. - Aus den beiden Abbildungen ist zu erkennen, daß die Barbiturate, die Succinimide und Mylepsin weniger Nebenwirkungen verursachen als Mesantoin und Zentropil.

Bei den Münchener Untersuchungen wurden die Nebenwirkungen ähnlich aufgeteilt wie von BAMBERGER und MATTHES (2):

- 1.) Bei "reiner" Zentropilbehandlung litten 23 Kinder unter örtlichen und allgemeinen Unverträglichkeitserscheinungen wie gastro-intestinale Beschwerden, Kopfschmerzen und Müdigkeit, das entspricht  $8,3\% + 1,6$  aller mit Zentropil behandelten Kinder, 14 Kinder hatten diese Reaktionen bei "kombinierter" Zentropilbehandlung, das bedeutet im ganzen 37 Kinder =  $13,2\% + 2,0$ . Die Prozentzahl bezieht sich auf die Gesamtzahl der mit dem jeweiligen Medikament behandelten Kinder. Alle übrigen Werte sind aus Tabelle 5 zu entnehmen.
- 2.) Zu den allergischen Reaktionen wurden Exantheme, Juckreiz, Eosinophilie, Fieber und Lymphknotenschwellungen gezählt.
- 3.) Zu den toxischen Nebenerscheinungen gehören Schwindel, Sprachstörungen, Ataxie, Gangunsicherheit, Doppelsehen, Benommenheit, Tremor, Unruhe, schlechtes Hören, Blutbildveränderungen, Dämmerzustände und Wesensveränderung.
- 4.) Gingivahyperplasie wurde bei 5 Kindern bei "reiner" Behandlung beobachtet (1 mal zusammen mit Hypertrichose) und bei "kombinierter" Behandlung 1 mal (mit Hypertrichose).

| Zentropil                                                   | a)                         | b) | a) + b)                     |
|-------------------------------------------------------------|----------------------------|----|-----------------------------|
| 1.) örtliche und allgemeine Unverträglichkeitserscheinungen | 23 = 8,3 %<br><u>+ 1,6</u> | 14 | 37 = 13,3 %<br><u>+ 2,0</u> |
| 2.) allergische Reaktionen                                  | 24 = 8,6 %<br><u>+ 1,7</u> | 9  | 33 = 11,8 %<br><u>+ 1,9</u> |
| 3.) toxische Erscheinungen                                  | 25 = 8,9 %<br><u>+ 1,7</u> | 31 | 56 = 20,1 %<br><u>+ 2,4</u> |
| 4.) Gingivahyperplasie                                      | 5 = 1,8 %<br><u>+ 0,79</u> | 1  | 6 = 2,1 %<br><u>+ 0,86</u>  |

TABELLE 5

| Literaturangaben zu Tabelle 5 | 1.)  | 2.)  | 3.)  | 4.)  |
|-------------------------------|------|------|------|------|
| BAMBERGER und MATTHES         | 11 % | 17 % | 13 % | 21 % |
| JANZ                          | 8 %  | 8 %  | 25 % | 1 %  |
| SPERLING und STENDER          |      | 4 %  | 7 %  |      |
| JENSEN                        |      |      | 11 % |      |
| BAMBERGER                     |      |      |      | 50 % |

TABELLE 5 a

Werden diese Ergebnisse mit denen in der Literatur verglichen (Tabelle 5a), so wird festgestellt, daß die Werte nicht allzu sehr voneinander abweichen. Allgemeine Unverträglichkeitserscheinungen werden von BAMBERGER und MATTHES (2) mit 11 % und von JANZ (17) mit 8 % angegeben. - Die allergischen Reaktionen werden bei JANZ mit 8 % angeführt. SPERLING und STENDER (30) nennen eine Allergie sogar nur bei 4 %, wohingegen BAMBERGER und MATTHES (2) sie in 17 % beobachtet haben, was vermutlich darauf zurückzuführen ist, daß sie schon Werte über 5 % Eosinophile als pathologisch ansehen. - Die Zahlen der toxischen Erscheinungen variieren von 7 % (SPERLING und STENDER 30) über 11 % (JENSEN 19) und 13 % (BAMBERGER und MATTHES 2) bis zu 25 % bei JANZ (17). Eine Ursache für die Schwankungen ist nicht zu finden. - Eine Gingivahyperplasie von 2,1 % + 0,86 wie bei der Münchener Untersuchung ist ausgespro-

chen ungewöhnlich, sie entspricht nur den Erfahrungen von JANZ (1 %). BAMBERGER und MATTHES (2) berichten vom Auftreten einer Gingivahyperplasie in 21 % und BAMBERGER (1) sogar in etwa 50 % aller unter Zentropilbehandlung stehenden Patienten. Es besteht wohl die Möglichkeit, daß nur schwerere Gingivahyperplasien in der Münchener Klinik in den Krankengeschichten vermerkt worden sind.

Bei den Nebenwirkungen der Mylepsintherapie wurden wiederum unterschieden: 1.) Allgemeinerscheinungen, 2.) allergische Reaktionen und 3.) toxische - oder Überdosierungszeichen.

- 1.) Zu den allgemeinen Unverträglichkeitserscheinungen wurden gastro-intestinale Beschwerden, Müdigkeit, Benommenheit und Schwindel gerechnet.
- 2.) Von den allergischen Reaktionen wurden Eosinophilie, Exanthem, Juckreiz und Fieber beobachtet.
- 3.) Zu den toxischen - und Überdosierungserscheinungen gehören Gangunsicherheit, Ataxie, Doppelsehen, Sprachstörungen, Unruhe, Dämmerzustände, starke Müdigkeit, Blutbild- und Wesensveränderungen.

Die folgende Tabelle soll die Zahlenangaben der Nebenwirkungen bei Mylepsintherapie übersichtlich darstellen.

| Mylepsin                                       | a)                   | b) | a) + b)              |
|------------------------------------------------|----------------------|----|----------------------|
| 1.) allgemeine Unverträglichkeitserscheinungen | 13 = 3,3 %<br>+ 0,92 | 16 | 29 = 7,5 %<br>+ 1,4  |
| 2.) allergische Reaktionen                     | 13 = 3,3 %<br>+ 0,92 | 10 | 23 = 6,0 %<br>+ 1,2  |
| 3.) toxische und Überdosierungszeichen         | 28 = 7,3 %<br>+ 1,3  | 39 | 67 = 17,4 %<br>+ 2,0 |

TABELLE 6

| Literaturangaben zu Tabelle 6 | 1.)      | 2.)  | 3.)  |
|-------------------------------|----------|------|------|
| GREENSTEIN und SAPIRSTEIN     | ca. 33 % | 7 %  | 10 % |
| WENZEL (1958)                 | 30 %     | 3 %  | 13 % |
| WENZEL (1959)                 | 11 %     | 6 %  | 19 % |
| HANDLEY und STEWART           | 8 %      | 3 %  | 13 % |
| BAMBERGER und MATTHES         |          | 12 % |      |

TABELLE 6 a

Bei einem Vergleich dieser Werte mit einigen anderen aus der Literatur (Tabelle 6a) stellt sich heraus, daß die Angaben der Allgemeinerscheinungen am weitesten voneinander abweichen. Am höchsten liegt der Wert bei GREENSTEIN und SAPIRSTEIN (14) (ca. 33 %), WENZEL (34) gibt einmal 30 %, ein anderes Mal (35) 11 % und HANDLEY und STEWART (15) nur 8 % an. Diese Unterschiede mögen z.T. darin begründet sein, daß die Autoren in der Regel Zahlenangaben der einzelnen Nebenwirkungen machen und keine prozentuale Zusammenfassung der drei Gruppen geben. Um einen Vergleich herbeizuführen, wurde der Versuch gemacht, die Zahlenangaben in Prozente umzurechnen und die Nebenerscheinungen in die drei großen Gruppen einzugliedern. Hierbei besteht die Möglichkeit einer nicht ganz korrekten Einordnung. Aber dadurch lassen sich wohl kaum diese großen Unterschiede von 8 % bis zu 33 % erklären. - Die Werte der allergischen Reaktionen liegen dagegen eng beieinander, jeweils unter 10 %. WENZEL (34) und HANDLEY und STEWART (15) berichten von 3 %, WENZEL in einer anderen Veröffentlichung (35) von 6 % und GREENSTEIN und SAPIRSTEIN (14) von 7 %. Das Auftreten einer allergischen Reaktion beschreiben BAMBERGER und MATTHES (2) bei 12 %, diese Abweichung beruht vermutlich wieder auf dem Begrenzungswert der Eosinophilie. - Toxische- und Überdosierungserscheinungen treten in 10 bis 20 % aller mit Mylepsin Behandelten auf. GREENSTEIN und SAPIRSTEIN (14) geben 10 %, HANDLEY und STEWART (15) und WENZEL (34) 13 % und WENZEL ein anderes Mal (35) sogar 19 % an. - Die Werte der allergischen und toxischen Reaktionen stimmen also etwa mit denen aus der Münchener Untersuchung überein.

In Tabelle 7 sind sämtliche Nebenwirkungen verzeichnet, die in den fünf untersuchten Jahren bei Zentropil und Mylepsin bei "reiner" und "kombinierter" Behandlung auftraten.

| Nebenwirkungen                | Zentropil |    |                          | Mylepsin |     |                         |
|-------------------------------|-----------|----|--------------------------|----------|-----|-------------------------|
|                               | a)        | b) | a) + b)                  | a)       | b)  | a) + b)                 |
| 1.) Übelkeit und Erbrechen    | 35        | 20 | 55=19,8%<br><u>+ 2,4</u> | 9        | 22  | 31=8,1%<br><u>+ 1,4</u> |
| 2.) Müdigkeit                 | 5         | 9  | 14= 5,0%<br><u>+ 1,3</u> | 9        | 15  | 24=6,3%<br><u>+ 1,3</u> |
| 3.) Kopfschmerzen             | 1         |    | 1                        |          |     |                         |
| 4.) Schwindel                 | 5         |    | 5                        | 4        | 2   | 6                       |
| 5.) Eosinophilie              | 5         | 3  | 8                        | 2        | 3   | 5                       |
| 6.) Exanthem und Enanthem     | 14        | 7  | 21                       | 6        | 8   | 14                      |
| 6a) Juckreiz                  | 1         |    | 1                        | 1        |     | 1                       |
| 7.) Exanthem und Eosinophilie | 7         | 1  | 8                        | 5        | 1   | 6                       |
| 8.) Fieber                    | 5         |    | 5                        |          | 2   | 2                       |
| 9.) Lymphkn.schwellg.         | 1         |    | 1                        |          |     |                         |
| 10.) Ataxie                   | 12        | 17 | 29=10,4%<br><u>+ 1,8</u> | 5        | 16  | 21=5,5%<br><u>+ 1,2</u> |
| 11.) Benommenheit             | 1         | 2  | 3                        | 1        | 4   | 5                       |
| 12.) Unruhe                   | 2         | 3  | 5                        | 1        | 3   | 4                       |
| 13.) Tremor                   | 1         | 1  | 2                        |          |     |                         |
| 14.) Diplopie                 | 3         | 2  | 5                        | 2        | 1   | 3                       |
| 15.) Sprachstörungen          | 2         |    | 2                        | 2        |     | 2                       |
| 16.) Hörstörungen             | 1         |    | 1                        |          |     |                         |
| 17.) Wesensveränderung        | 4         | 11 | 15=5,4%<br><u>+ 1,4</u>  | 7        | 18  | 25=6,5%<br><u>+ 1,3</u> |
| 18.) Leukopenie               | 1         | 4  | 5                        | 1        | 2   | 3                       |
| 19.) Granulozytopenie         | 1         | 1  | 2                        | 8        | 2   | 10                      |
| 20.) Thrombopenie             |           |    |                          |          | 1   | 1                       |
| 21.) Gingivahyperplasie       | 5         | 1  | 6                        |          | (1) | (1)                     |
| 22.) Hypertrichose            | 1         | 2  | 3                        |          | (2) | (2)                     |

$$6.) + 7.) = 29 = 10,4 \% \underline{+ 1,8}$$

$$= 20 = 5,2 \% \underline{+ 1,1}$$

Zentropil  
Mylepsin

$$5.) - 9.) = 44 = 15,8 \% \underline{+ 2,2}$$

$$= 28 = 7,3 \% \underline{+ 1,3}$$

Zentropil  
Mylepsin

TABELLE 7

| Nebenwirkungen                | Mylepsin | Kinder unter 4 Jahre |            |
|-------------------------------|----------|----------------------|------------|
|                               | a)       | b)                   | a) + b)    |
| 1.) Übelkeit und Erbrechen    | 3        | 7                    | 10 = 4,3 % |
| 2.) Müdigkeit                 | 4        | 4                    | 8 = 3,4 %  |
| 3.) Kopfschmerzen             |          |                      |            |
| 4.) Schwindel                 |          |                      |            |
| 5.) Eosinophilie              | 2        | 1                    | 3          |
| 6.) Exanthem und Enanthem     | 4        | 4                    | 8          |
| 6a) Juckreiz                  |          |                      |            |
| 7.) Exanthem und Eosinophilie | 4        |                      | 4          |
| 8.) Fieber                    |          | 1                    | 1          |
| 9.) Lymphkn.schwellg.         |          |                      |            |
| 10.) Ataxie                   | 4        | 4                    | 8 = 3,4 %  |
| 11.) Benommenheit             |          |                      |            |
| 12.) Unruhe                   | 1        |                      | 1          |
| 13.) Tremor                   |          |                      |            |
| 14.) Diplopie                 |          |                      |            |
| 15.) Sprachstörungen          | 1        |                      | 1          |
| 16.) Hörstörungen             |          |                      |            |
| 17.) Wesensveränderung        | 2        | 5                    | 7 = 3,0 %  |
| 18.) Leukopenie               | 1        | 1                    | 2          |
| 19.) Granulozytopenie         | 5        | 2                    | 7          |
| 20.) Thrombopenie             |          |                      |            |
| 21.) Gingivahyperplasie       |          |                      |            |
| 22.) Hypertrichose            |          |                      |            |

$$6.) + 7.) = 12 = 5,2 \%$$

$$5.) - 9.) = 16 = 6,9 \%$$

ZUSATZ zu TABELLE 7

Aus dem Zusatz zu Tabelle 7 wird deutlich, daß abgesehen von den allergischen Erscheinungen sämtliche Nebenwirkungen bei Mylepsintherapie bei Kindern unter 4 Jahren auffallend seltener beobachtet werden als bei älteren Kindern.

Da die Wesensveränderung bei Kleinkindern leicht unerkant bleiben kann, liegt die Vermutung nahe, die geringere Anzahl der Kinder bis zu 4 Jahren mit Mylepsinnebenwirkungen auf diese Art der Nebenerscheinung zurückzuführen. Diese Vermutung kann mit Hilfe der Tabelle 7 nicht bestätigt werden, da auch Übelkeit und Erbrechen, Müdigkeit und Ataxie bei Kleinkindern seltener auftreten. Lediglich die allergischen Erscheinungen werden bei allen Altersgruppen der Kinder in gleicher prozentualer Häufigkeit gefunden.

Gingivahyperplasie und Hypertrichose kommen nur als Hydantoinnebenerscheinungen vor. Die bei "kombinierter" Mylepsinbehandlung in der Tabelle erscheinende Gingivahyperplasie und Hypertrichose sind mit Sicherheit nicht auf Mylepsin zurückzuführen, mußten aber der Vollständigkeit halber aufgeführt werden.

Bei den Zentropilnebenwirkungen ist lediglich das einmalige Auftreten einer Hörstörung ungewöhnlich, alle übrigen Nebenreaktionen werden in der bereits aufgeführten Literatur häufig genannt. Die Hörstörung hatte ein Kind in Verbindung mit Übelkeit und Schwindel. STAUDER (32) gibt bei Überdosierungsversuchen mit Zentropil Ohrgeräusche an, die zusammen mit Schwindel, Unruhe und anderen toxischen Erscheinungen bemerkt wurden.

Der einmal bei Zentropil- und einmal bei Mylepsinnebenwirkungen erwähnte Juckreiz trat jeweils als Begleiterscheinung eines Exanthems auf. Die Eosinophilien umfaßten bei Zentropil Werte von 8 - 30 % und bei Mylepsin nur Werte von 9 - 18 %.

Der größte Teil der Nebenwirkungen bei Mylepsinbehandlung wird in der bereits genannten Literatur häufig beschrieben. Hinzuzufügen wäre noch, daß DREYER (11) besondere Betonung auf den "ausgeprägten hypnotischen Effekt" legt.

Eine Reihe von Autoren stimmen darin überein, daß Mylepsin keine Blutbildveränderungen und Knochenmarksschädigungen hervorruft. Diese Meinung wird vertreten von JANZ (18), BAMBERGER und MATTHES (2), CARTELLIERI (4), GREENSTEIN und SAPIRSTEIN (14) und HANDLEY und STEWART (15). DREYER (7) macht eine Einschränkung, indem er keine "wesentlichen" Blutbildveränderungen gefunden hat und in einer weiteren Veröffentlichung (10) von leichten

Leukopenien, Linksverschiebungen, mäßigen Eosinophilien und Lymphozytosen berichtet. CERANKE-HÖFERMAYER (5) erwähnt bei 22 % seiner behandelten Patienten eine Leukopenie. WENZEL (34 und 35) schreibt in zwei verschiedenen Berichten vom Auftreten von Leukopenien (Absinken auf 3000) und von Lymphozytenanstiegen bei normaler Leukozytenzahl. In der Veröffentlichung vom Jahre 1959 (35) beschreibt er das Vorkommen dieser Lymphozytose bei 13 von 130 Patienten. Die in der Münchener Untersuchung gefundenen 10 Granulozytopenien (8 mal bei "reiner" und 2 mal bei "kombinierter" Behandlung) bei Mylep-sinbehandlung traten ebenfalls bei normalem Leukozytenwert auf und sind infolgedessen auch als Lymphozytose aufzufassen.

Die Granulozytenwerte betrugen bei den 10 Kindern:

320 / 850 / 1089 / 1242 / 1271 / 1295 / 1298 / 1302 / 1320 / 1488. Die untere Grenze des normalen Blutbildes war bei 1500 Granulozyten festgelegt; alle 10 Kinder hatten mehr als 3000 Leukozyten.

Die Abbildung 3 soll die Hauptmerkmale der Tabelle 7 in Prozentangaben verdeutlichen.

Anzahl der Kinder in % (siehe Tabelle 7)

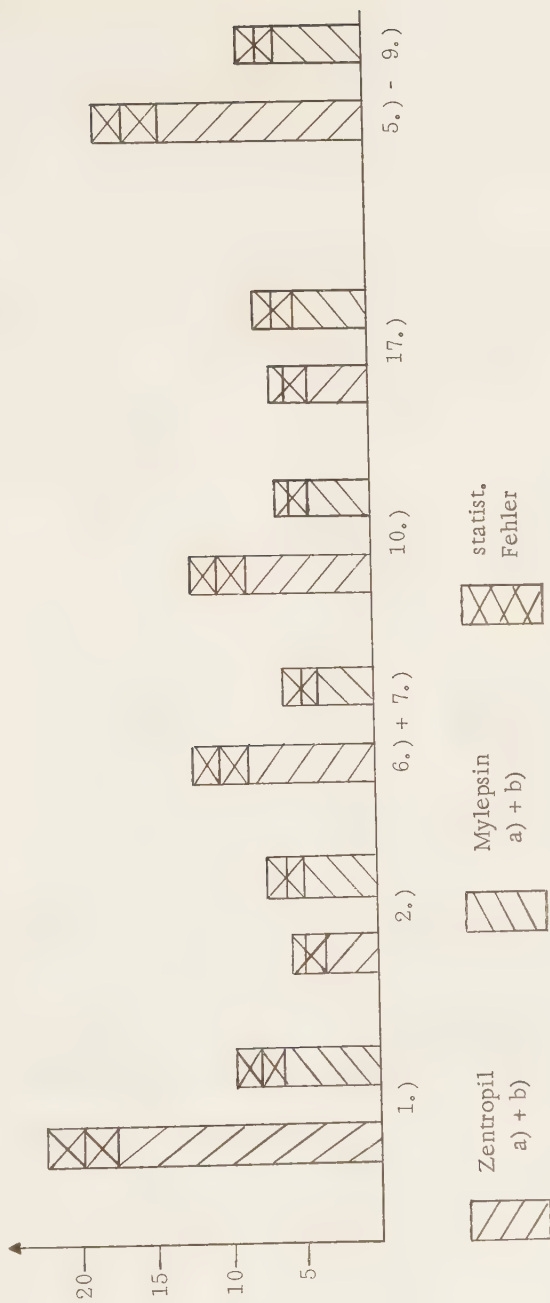
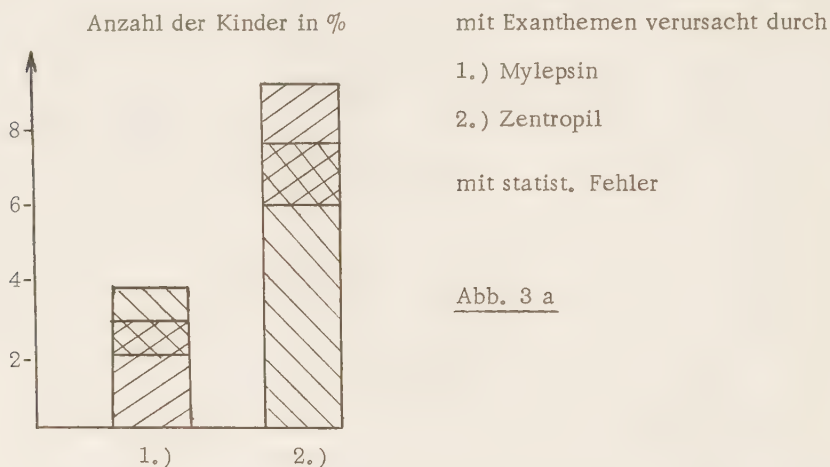


Abb. 3

Hieraus ist ersichtlich, daß die unspezifischen und nicht entscheidenden Beschwerden von Seiten des Magen-Darm-Traktes bei beiden Medikamenten im Vordergrund stehen. Die Unterschiede aus Tabelle 7 in Bezug auf Müdigkeit und Wesensveränderung verschwinden in Abb. 3, wenn der einfache statistische Fehler mitberücksichtigt wird. Dagegen ist das häufigere Vorkommen von Exanthen und akustischen Störungen bei Zentropilbehandlung eindeutig, ebenfalls das öftere Auftreten der gesamten allergischen Reaktionen.

Folgender Vergleich soll dieses Ergebnis noch klarer stellen: von 383 Kindern, die mit Mylepsin behandelt wurden, bekamen 11 Kinder =  $2,9\% \pm 0,9$  ein Exanthem, das nur auf Mylepsin zurückzuführen ist. Von 278 Kindern mit Zentropilmedikation wurde bei 21 Kindern =  $7,6\% \pm 1,6$  ein Exanthem beobachtet, das nur durch Zentropil verursacht wurde.



Bei allen übrigen Antikonvulsiva wurden weit weniger Nebenwirkungen beobachtet als bei Mylepsin- und Zentropilbehandlung, so daß die folgenden Ergebnisse nicht so ergiebig sind.

Bei Barbituratbehandlung hatten 11 Kinder bei "reiner" Therapie und 13 Kinder bei "kombinierter" Medikation Nebenwirkungen. Folgende Reaktionen wurden bemerkt:

| Nebenwirkungen der Barbiturate | a) | b) | a) + b) |
|--------------------------------|----|----|---------|
| 1.) Übelkeit und Erbrechen     | 1  | 6  | 7       |
| 2.) Müdigkeit                  | 6  | 4  | 10      |
| 3.) Benommenheit               |    | 1  | 1       |
| 4.) Exanthem                   | 2  | 1  | 3       |
| 5.) Eosinophilie               | 2  | 4  | 6       |
| 6.) Fieber                     |    | 2  | 2       |
| 7.) Ataxie                     | 2  | 3  | 5       |
| 8.) Tremor                     |    | 1  | 1       |
| 9.) Wesensveränderung          | 1  | 4  | 5       |

TABELLE 8

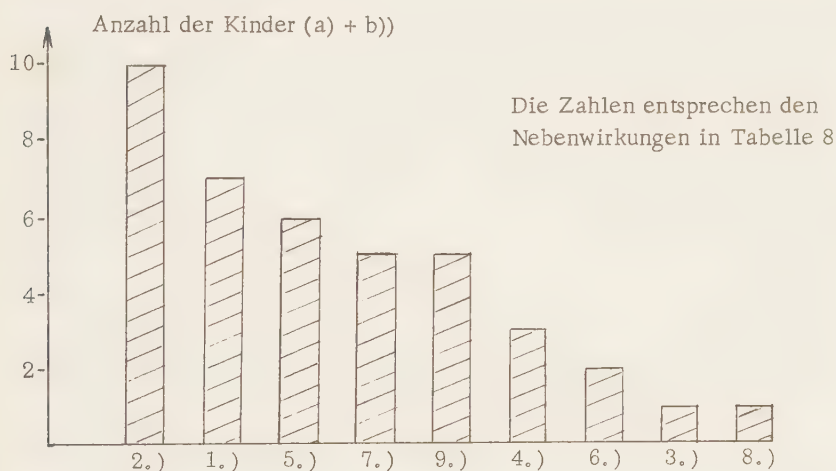


Abb. 4

Müdigkeit steht bei "reiner" Behandlung und unter a) + b) an erster Stelle. Magen-Darm-Beschwerden, die bei allen Antikonvulsiva und besonders bei Kombinationen gehäuft vorkommen, sind bei den Barbituraten die zweithäufigste Nebenwirkung (a) + b)). - Übelkeit und Erbrechen, Eosinophilie und Wesensveränderung wurden bei "kombinierter" Behandlung relativ häufiger beobachtet als bei "reiner". Besonders die Eosinophilie ist vermutlich auf das Mittel jeweils zurückzuführen, mit dem die Barbiturate kombiniert wurden (Zentropil, Tridione, Suxinutin und Mesantoin), denn bei diesen Antikonvulsiva treten häufig Blutbildveränderungen auf.

Gastro-intestinale Störungen, die von den zu Beginn angeführten Autoren nicht beobachtet worden sind, treten ähnlich wie die Eosinophilie bei Kombinationen auf, von denen anzunehmen ist, daß jeweils nicht die Barbiturate für die Reaktion verantwortlich gemacht werden können. Die Präparate, mit denen die Barbiturate in diesen Fällen kombiniert wurden, sind:

Zentropil: 4 mal, Mylepsin: 1 mal und Mesantoin: 1 mal.

Bei der Betrachtung der Nebenwirkungen von Mesantoin ist ein Vergleich mit den Unverträglichkeitserscheinungen des anderen Hydantoinpräparates, Zentropil, von besonderem Interesse (siehe Tabelle 5 und 7). Die Nebenreaktionen von Mesantoin lassen sich in dieselben großen Gruppen unterteilen:

### 1.) örtliche und allgemeine Unverträglichkeitserscheinungen

a) 1 Kind

b) 4 Kinder

a) + b) 5 Kinder =  $9,1 \% \pm 3,9$

### 2.) allergische Reaktionen

a) 1 Kind

b) 6 Kinder

a) + b) 7 Kinder =  $12,7 \% \pm 4,5$

### 3.) toxische Erscheinungen

a) 3 Kinder

b) 16 Kinder

a) + b) 19 Kinder =  $34,5 \% \pm 6,4$

Die Prozentangabe bezieht sich wieder auf die Gesamtzahl der mit Mesantoin behandelten Kinder.

Punkt 4 entfällt, da keine Gingivahyperplasie wie bei Zentropil beobachtet wurde. JANZ (18) erwähnt das Auftreten einer Gingivahyperplasie nur bei Zentropil, nicht dagegen bei Mesantoin. BAMBERGER (1) beobachtet Gingivahyperplasien bei Zentropilbehandlung in etwa 50 %, bei Mesantoinbehandlung jedoch nur "gelegentlich".

Werden nun die Werte (a + b) der Zentropil- und Mesantoinnebenwirkungen miteinander verglichen, so stellt sich heraus, daß bei Berücksichtigung des statistischen Fehlers kein Unterschied in Bezug auf die allgemeinen und "örtlichen" Unverträglichkeitserscheinungen wie Magen-Darm-Beschwerden (Zentropil:  $13,3 \% \pm 2,0$ ) und die allergischen Reaktionen (Zentropil:  $11,8 \% \pm 1,9$ ) besteht. Jedoch kommen die toxischen Erscheinungen bei Mesantoin öfter vor als bei Zentropil (:  $20,1 \% \pm 2,4$ ).

Die folgende Tabelle gibt die Nebenwirkungen von Mesantoin im einzelnen an.

| Nebenwirkungen von Mesantoin | a) | b) | a) + b)                             |
|------------------------------|----|----|-------------------------------------|
| 1.) Übelkeit und Erbrechen   | 1  | 6  | $7 = 12,7 \%$<br>$+ 4,5$            |
| 2.) Müdigkeit                |    | 5  | $\underline{5} = 9,1 \%$<br>$+ 3,9$ |
| 3.) Schwindel                | 1  |    | $\underline{1}$                     |
| 4.) Eosinophilie             |    | 3  | 3                                   |
| 5.) Exanthem und Enanthem    | 2  | 4  | $6 = 10,9 \%$<br>$+ 4,2$            |
| 6.) Fieber                   | 1  | 2  | $\underline{3}$                     |
| 7.) Lymphknotenschwellungen  | 1  |    | 1                                   |
| 8.) Ataxie                   | 1  | 7  | $8 = 14,5 \%$<br>$+ 4,8$            |
| 9.) Benommenheit             |    | 2  | $\underline{2}$                     |
| 10.) Unruhe                  | 1  | 1  | 2                                   |
| 11.) Tremor                  |    | 1  | 1                                   |
| 12.) Diplopie                |    | 1  | 1                                   |
| 13.) Photophobie             |    | 1  | 1                                   |
| 14.) Wesensveränderung       | 1  | 7  | $8 = 14,5 \%$<br>$+ 4,8$            |
| 15.) Leukopenie              | 2  | 2  | $\underline{4}$                     |
| 16.) Granulozytopenie        | 1  |    | 1                                   |

$$4.) - 7.) = 13 = 23,6 \% + 5,7$$

TABELLE 9

# Anzahl der Kinder in % (siehe Tabelle 9)

a) + b)

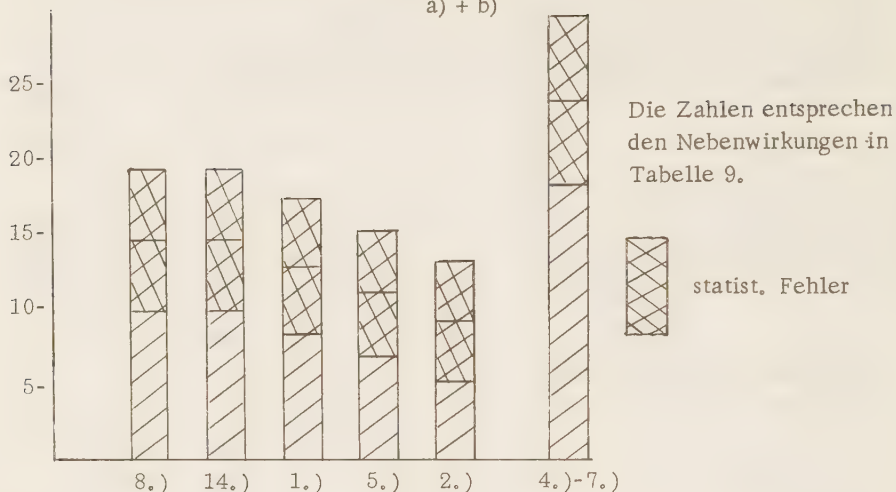


Abb. 5

In dem Vergleich der Mesantoin- und Zentropilnebenwirkungen (Abb. 3 und Abb. 5) ist also kein wesentlicher Unterschied festzustellen. Auch in der Literatur werden die gleichen Nebenerscheinungen bei Zentropil- und Mesantoinbehandlung beschrieben, infolgedessen berichten eine Reihe von bereits genannten Autoren allgemein über die "Hydantoine" und nicht über die beiden Mittel im einzelnen.

In der Tabelle und Abbildung fällt auf, daß die Wesensveränderung neben der Ataxie unter den Nebenwirkungen bei "reiner" und "kombinierter" Behandlung (a + b) an erster Stelle steht. Das beruht vermutlich darauf, daß eine Wesensveränderung bei 4 von den 8 Kindern dann auftrat, als Mesantoin mit Mylepsin kombiniert wurde. Die Wesensveränderung ist also eventuell auf Mylepsin zurückzuführen.

Erstaunlich ist auch das Auftreten einer Photophobie bei einem Kind, das neben Mesantoin Suxinutin bekam. Bei beiden Mitteln ist aber eine Photophobie als Nebenerscheinung unbekannt, so daß diese Reaktion nicht erklärt werden kann.

LINDEMAYR (21) schreibt speziell über das Vorkommen von Mesantoin-exanthenen, die in Verbindung mit Fieber (über die Hälfte der Patienten), Juckreiz, Exanthem, Lymphknotenvergrößerungen und Erbrechen auftreten können. Auch bei der Münchener Untersuchung stellte sich heraus, daß bei der Hälfte der

Kinder die Mesantoinexantheme von Temperaturerhöhungen begleitet waren. Epidermolysis acuta toxica (Lyell-Syndrom) (12a) wird unter anderem auch als Folge einer Mesantoinbehandlung (8 Tage lang 2 Tabl./die) beobachtet. HÖFLE und SCHOOOP (16) geben ein akutes nephrotisches Syndrom bei einem 2 1/2-jährigen Jungen an, der Fieber, Exanthem, Lymphknotenschwellungen, Milzvergrößerungen, Oedeme und einen erhöhten Esbach aufwies. Gleichartige Bilder wurden bei den hier besprochenen Kindern nicht gesehen.

DREYER (8) und MANNHEIMER (24) beschreiben bei Mesantoinbehandlung die gleichen Nebenerscheinungen wie sie schon bei Zentropil erwähnt wurden, z. B. Müdigkeit, Eosinophilie, Exanthem, Juckreiz, Fieber, Drüsenschwellungen und Blutbildveränderungen.

Die nächsten zu besprechenden Antiepileptika sind die Succinimide.

| Nebenwirkungen der Succinimide | a) | b)  | a) + b) |
|--------------------------------|----|-----|---------|
| 1.) Übelkeit und Erbrechen     | 2  | 13  | 15      |
| 2.) Müdigkeit                  |    | 2   | 2       |
| 3.) Schwindel                  |    | 2   | 2       |
| 4.) Eosinophilie               |    | 3   | 3       |
| 5.) Exanthem                   |    | 1   | 1       |
| 6.) Fieber                     |    | 1   | 1       |
| 7.) Ataxie                     | 1  | 3   | 4       |
| 8.) Benommenheit               |    | 2   | 2       |
| 9.) Tremor                     |    | 1   | 1       |
| 10.) Photophobie               |    | 1   | 1       |
| 11.) Wesensveränderung         | 1  | 6   | 7       |
| 12.) Leukopenie                |    | 1   | 1       |
| 13.) Granulozytopenie          |    | 1   | 1       |
| 14.) Thrombopenie              |    | 1   | 1       |
| 15.) Gingivahyperplasie        |    | (1) | (1)     |
| 16.) Hypertrichose             |    | (1) | (1)     |

TABELLE 10

Bei "reiner" Succinimidbehandlung sind keine nennenswerten Nebenreaktionen beobachtet worden. Die bei "kombinierter" Succinimidtherapie aufgeführten Erscheinungen Gingivahyperplasie und Hypertrichose sind mit großer Wahrscheinlichkeit nicht auf Succinimide, sondern auf Zentropil zurückzuführen, da diese Medikamente bei dem entsprechenden Kind zusammen gegeben

wurden. - Das Auftreten der Photophobie wurde schon bei den Mesantoinnebenwirkungen als unerklärlich angesehen.

LORENTZ DE HAAS und STOEL (23) geben eine Reihe von Nebenwirkungen an, die sie bei Succinimiden in Kombination mit anderen Antikonvulsiva beobachtet haben. Bei 60 derartig behandelten Patienten fanden sie 3 mal Euphorien und 3 mal Psychosen, 1 mal Übelkeit und Kopfschmerzen, 1 mal Magenbeschwerden und Parästhesien, außerdem vorübergehende Eosinophilien und kurzdauernde Lymphozytose. Bei der Münchener Untersuchung sind weit mehr Nebenerscheinungen beschrieben. Diese Differenz mag auch in der unterschiedlichen Toxizität der mit den Succinimiden kombinierten Mittel ihre Ursache haben.

Aus Tabelle 10 geht hervor, daß Übelkeit und Erbrechen am häufigsten auftraten, an zweiter Stelle steht die Wesensveränderung, bei der wieder berücksichtigt werden muß, daß von den 7 Kindern mit Wesensveränderung 4 neben Succinimiden mit Mylepsin behandelt wurden, bei dem dies eine häufige Nebenerscheinung ist.

MATTHES und MALLMANN-MÜHLBERGER (26) geben ähnliche Nebenreaktionen wie LORENTZ DE HAAS und STOEL (23) an, nur erwähnen sie noch eine Ermüdbarkeit und Ataxie. Allergische Reaktionen werden außer einer Eosinophilie nicht beschrieben. GAUTIER (13) und VOSSEN (33) vertreten die Meinung, daß keine allergischen Hauterscheinungen bei Succinimidbehandlung vorkommen. Dagegen berichtet SPINNER (31) vom Auftreten eines flüchtigen Exanthems und eines anderen, das mit Fieber und Drüsenschwellung einherging. Die Frage bleibt aber offen, ob die Exantheme tatsächlich durch Succinimide verursacht wurden. Das einzige Exanthem, das in der Tabelle 10 angeführt ist, trat bei einer Therapie mit Mylepsin, Succinimiden und Tridione auf. Es ist also nicht sicher, ob die Succinimide für das Exanthem verantwortlich gemacht werden können. - Ein Succinimidexanthem wird noch von MÜLLER (27) in Form eines "Stevens-Johnson-Syndroms" und von LEHMANN (20) in Verbindung mit einer Panmyelopathie beschrieben.

Nicht ganz einig ist man sich über das Vorkommen von Blutbildveränderungen. SOREL (29), DUMERMUTH (12) und DOOSE und SCHEFFNER (6) haben keine oder keine wesentlichen Blutbildveränderungen gefunden. GAUTIER (13) und SPINNER (31) weisen auf Leukopenien hin und LEHMANN (20) sogar auf eine Panmyelophthise. Hinzuzufügen ist noch, daß SPINNER und VOSSEN (33) gelegentlich bei einem vorher veränderten Blutbild eine Besserung durch Succinimide beobachten konnten.

SPINNER (31) hebt hervor, daß bei "reiner" Succinimidbehandlung keine Nebenwirkungen aufgetreten sind, jedoch bei Kombinationsmedikation Erschei-

nungen wie sie auch von anderen Autoren (s.o.) beschrieben worden sind. Mit den Angaben der Tabelle 10 kann diese Meinung unterstützt werden.

Das letzte Medikament ist das Oxazolidinpräparat Tridione (= Petidion). Tridione wurde nur relativ selten verabreicht (24 Kinder in fünf Jahren) und zeigte bei "reiner" Therapie keine Nebenwirkungen. Die Nebenerscheinungen bei "kombinierter" Behandlung sind in der folgenden Tabelle wiedergegeben.

| Nebenwirkungen von Tridione   | a) | b) | a) + b) |
|-------------------------------|----|----|---------|
| 1.) Übelkeit und Erbrechen    |    | 2  |         |
| 2.) Müdigkeit                 |    | 2  |         |
| 3.) Eosinophilie              |    | 1  |         |
| 4.) Exanthem                  |    | 4  |         |
| 5.) Exanthem und Eosinophilie |    | 1  |         |
| 6.) Fieber                    |    | 2  |         |
| 7.) Ataxie                    |    | 2  |         |
| 8.) Benommenheit              |    | 1  |         |
| 9.) Wesensveränderung         |    | 3  |         |

TABELLE 11

Verglichen mit Angaben aus der Literatur wurden wenig Nebenwirkungen bei Tridionebehandlung beobachtet, einige bekannte Nebenerscheinungen traten überhaupt nicht auf.

Bemerkenswert ist, daß bei den 24 Kindern, die mit Tridione behandelt wurden, keine Photophobie aufgeführt wurde, obwohl sie in der Literatur die häufigste Nebenerscheinung darstellt:

BAMBERGER und MATTHES (2): 36 %; LENNOX (7): 31 %; LIVINGSTON (7): 20 %; LIVINGSTON und BOKS (22): 20 %. LIVINGSTON und BOKS stellen fest, daß die Photophobie bei Erwachsenen häufiger auftritt als bei Kindern, BRIGGS und EMERY (3) behaupten sogar, Photophobie sei bei Kindern unter 6 Jahren eine Seltenheit. Trotzdem liegen aber die Werte von BAMBERGER und MATTHES und von LIVINGSTON und BOKS, die ebenfalls Kinder untersucht haben, so hoch. Die Frage, weshalb in der Münchener Untersuchung keine Photophobie beobachtet wurde, muß also offen bleiben.

Blutbildveränderungen wurden außer einer Eosinophilie nicht festgestellt, obwohl sie von allen bereits erwähnten Autoren als Oxazolidinnebenwirkungen angegeben werden. - Exantheme traten in 20,8 % + 8,6 aller mit Tridione be-

handelten Kinder auf. Dieser Wert liegt etwas höher als die Angaben der Literatur:

BRIGGS und EMERY (3): 10 %; LENNOX (7): 14 %; LIVINGSTON (7): 3 %;  
BAMBERGER und MATTHES (2): 4 %.

DREYER (9) hat bei seinen Untersuchungen "erhebliche Unruhe und unerträgliche Gereiztheit" als Nebenwirkung bemerkt. In Tabelle 11 sind Wesensveränderungen 3 mal aufgeführt. Bei dieser Angabe muß jedoch wieder berücksichtigt werden, daß 2 Kinder ihre Wesensveränderung bei einer Kombination von Tridione und Mylepsin bekamen, vermutlich ist Mylepsin vorwiegend die Ursache gewesen. - Nieren- und Leberschäden wurden bei den 24 mit Tridione behandelten Kindern nicht angegeben.

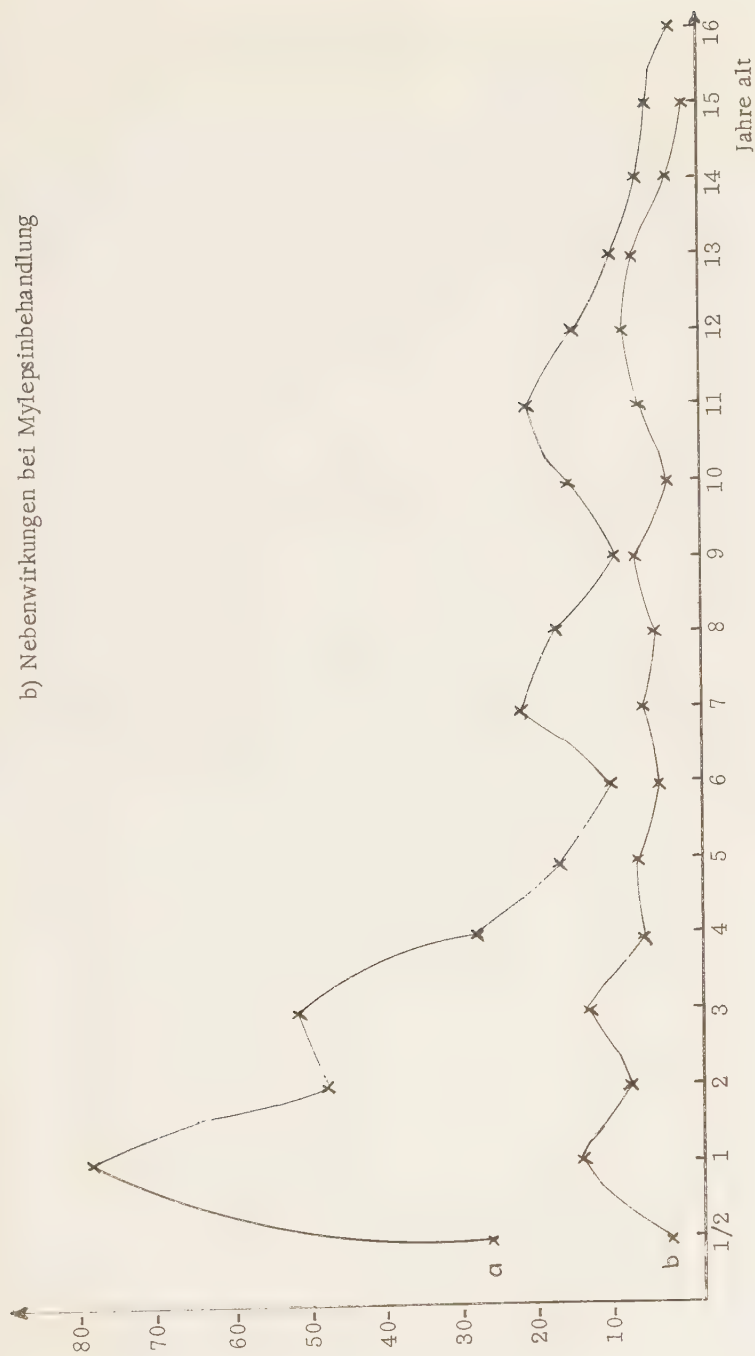
In dem folgenden Abschnitt soll untersucht werden, ob und inwieweit eine Abhängigkeit der Nebenwirkungen von dem Alter der Kinder besteht.

Bei der Beurteilung der Angaben muß die Altersverteilung in Bezug auf die Behandlung mit berücksichtigt werden. Es wurden Kinder im Alter von 0-16 Jahren antikonvulsiv behandelt.

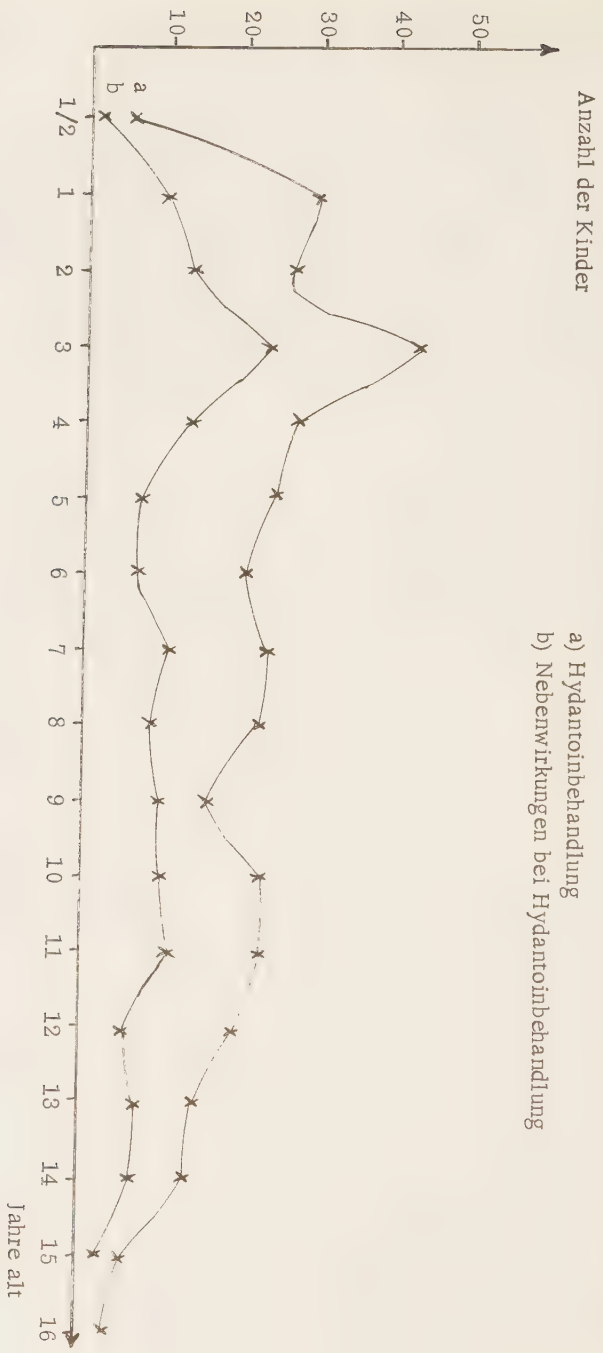
Anzahl der Kinder

a) Mylepsinbehandlung

b) Nebenwirkungen bei Mylepsinbehandlung



KURVE 2



KURVE 3

In Kurve 3 werden Zentropil und Mesantoin zusammen abgehandelt im Vergleich zu Mylepsin in Kurve 2.

Zwischen den Kurven der Altersverteilung im Hinblick auf die Behandlung und auf die Nebenwirkungen fällt eine gewisse Parallelität auf. Das bedeutet, daß allgemein zwar eine Bevorzugung von Altersgruppen in Bezug auf die Behandlung, aber nicht auf das Vorkommen von Nebenwirkungen festzustellen ist. In der Kurve 3 wird dieses Ergebnis besonders deutlich, die Höhepunkte von a) und b) fallen gemeinsam in das 3. Lebensjahr. Bei der Kurve 2 muß jedoch eine Einschränkung des oben Gesagten gemacht werden. Und zwar ist der Gipfel der Kurve 2 b bei weitem geringer ausgeprägt als in Darstellung 2 a, obwohl sie im 1. Lebensjahr zusammentreffen.

Aus dem Verhältnis von 2 a und 2 b kann geschlossen werden, daß Mylepsin in den ersten Lebensjahren besonders gut verträglich ist und relativ wenig Nebenwirkungen hervorruft. - Hydantoin ist besonders in den ersten Lebensjahren weitaus toxischer als Mylepsin. Folgende Werte sollen diesen Unterschied noch eindeutiger hervorheben:

Mit 6 Monaten bekamen von 26 mit Mylepsin behandelten Kindern 2 Nebenwirkungen, in dem gleichen Alter trat bei 1 von 5 unter Hydantoinbehandlung stehenden Kindern eine Nebenerscheinung auf. - Vom 2. bis zum 4. Lebensjahr liegen die Zahlen der Mylepsinbehandelten über denen der Hydantoinbehandelten. Bezeichnenderweise werden aber in diesen Jahrgängen die Werte der Mylepsinnebenwirkungen unterhalb derer von Zentropilnebenreaktionen gefunden.

Prozentualer Anteil der Kinder mit Nebenwirkungen  
siehe Tabelle 12

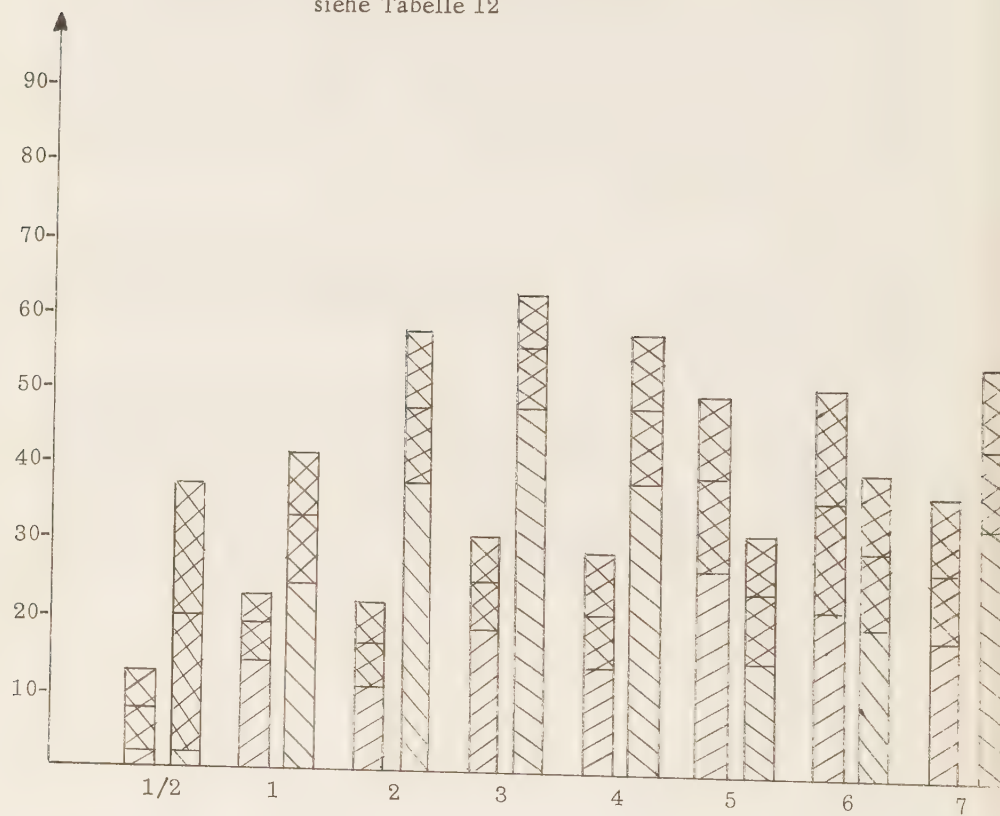
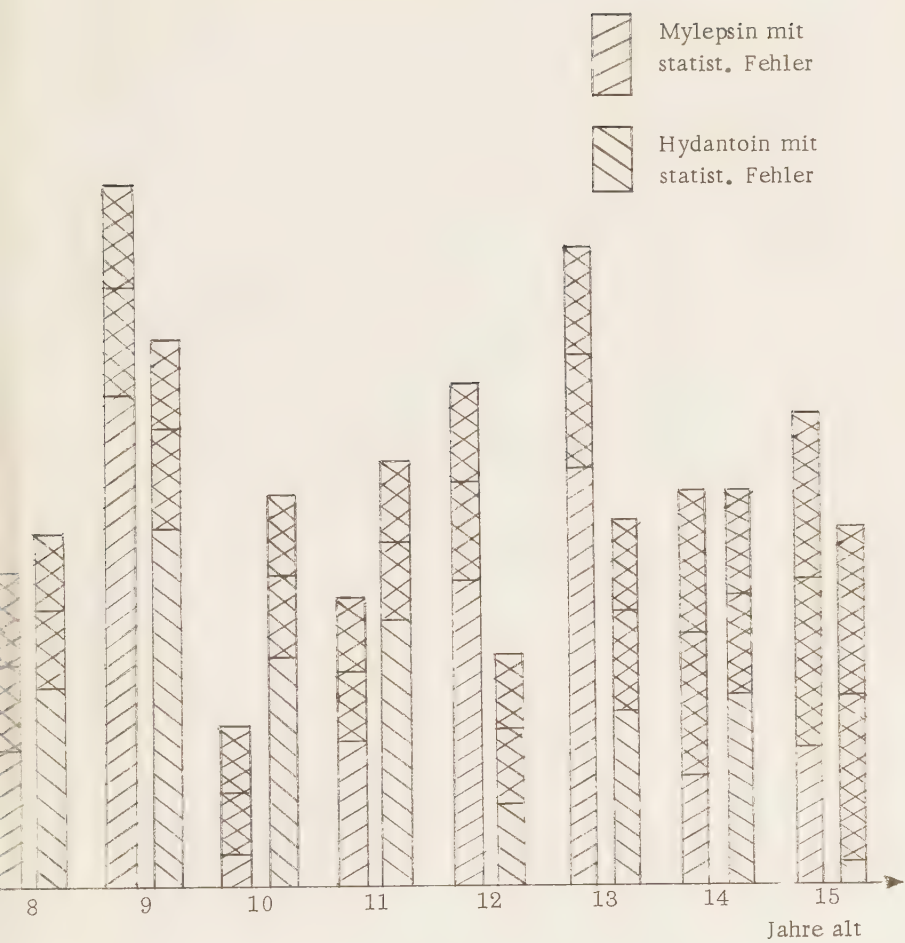


Abb. 6



| (Jahre)<br>Alter | <u>Mylepsin</u> |                  | <u>Hydantoin</u> |                   |
|------------------|-----------------|------------------|------------------|-------------------|
|                  | 1.)             | 2.)              | 1.)              | 2.)               |
| 1/2              | 26              | 2 = 7,7% + 5,3   | 5                | 1 = 20,0% + 17,9  |
| 1                | 79              | 15 = 18,9% + 4,4 | 30               | 10 = 33,3% + 8,6  |
| 2                | 48              | 8 = 16,7% + 5,6  | 27               | 13 = 48,1% + 9,6  |
| 3                | 52              | 13 = 25,0% + 6,0 | 43               | 24 = 55,8% + 7,6  |
| 4                | 28              | 6 = 21,4% + 7,8  | 27               | 13 = 48,1% + 9,6  |
| 5                | 18              | 7 = 38,9% + 11,6 | 25               | 6 = 24,0% + 8,5   |
| 6                | 11              | 4 = 36,3% + 14,6 | 20               | 6 = 30,0% + 10,2  |
| 7                | 22              | 6 = 27,2% + 9,5  | 23               | 10 = 43,5% + 10,4 |
| 8                | 17              | 5 = 29,4% + 11,1 | 22               | 8 = 36,4% + 10,3  |
| 9                | 9               | 7 = 77,8% + 13,8 | 15               | 9 = 60,0% + 12,6  |
| 10               | 16              | 2 = 12,5% + 8,3  | 22               | 9 = 40,9% + 10,5  |
| 11               | 21              | 6 = 28,6% + 9,9  | 22               | 10 = 45,5% + 10,7 |
| 12               | 15              | 8 = 53,3% + 12,9 | 19               | 4 = 21,1% + 9,4   |
| 13               | 10              | 7 = 70,0% + 14,5 | 14               | 5 = 35,7% + 12,9  |
| 14               | 6               | 2 = 33,3% + 19,2 | 13               | 5 = 38,5% + 13,5  |
| 15               | 5               | 2 = 40,0% + 21,9 | 4                | 1 = 25,0% + 21,7  |
| 16               | 1               |                  | 2                |                   |

1.) = Anzahl der behandelten Kinder

2.) = Anzahl der Kinder mit Nebenwirkungen

TABELLE 12

| Alters-<br>gruppen | <u>Mylepsin</u> |                        | <u>Hydantoine</u> |                       |
|--------------------|-----------------|------------------------|-------------------|-----------------------|
|                    | 1.)             | 2.)                    | 1.)               | 2.)                   |
| 1.-4.              |                 |                        |                   |                       |
| Lebensjahr         | 233             | 44 = 18,9 % $\pm$ 2,6  | 132               | 61 = 46,2 % $\pm$ 4,3 |
| 5.-8.              |                 |                        |                   |                       |
| Lebensjahr         | 68              | 22 = 32,4 % $\pm$ 5,7  | 90                | 30 = 33,3 % $\pm$ 5,0 |
| 9.-12.             |                 |                        |                   |                       |
| Lebensjahr         | 61              | 23 = 37,7 % $\pm$ 5,8  | 78                | 32 = 41,0 % $\pm$ 5,6 |
| 13.-16.            |                 |                        |                   |                       |
| Lebensjahr         | 22              | 11 = 50,0 % $\pm$ 10,7 | 33                | 11 = 33,3 % $\pm$ 8,3 |

1.) Anzahl der behandelten Kinder

2.) Anzahl der Kinder mit Nebenwirkungen

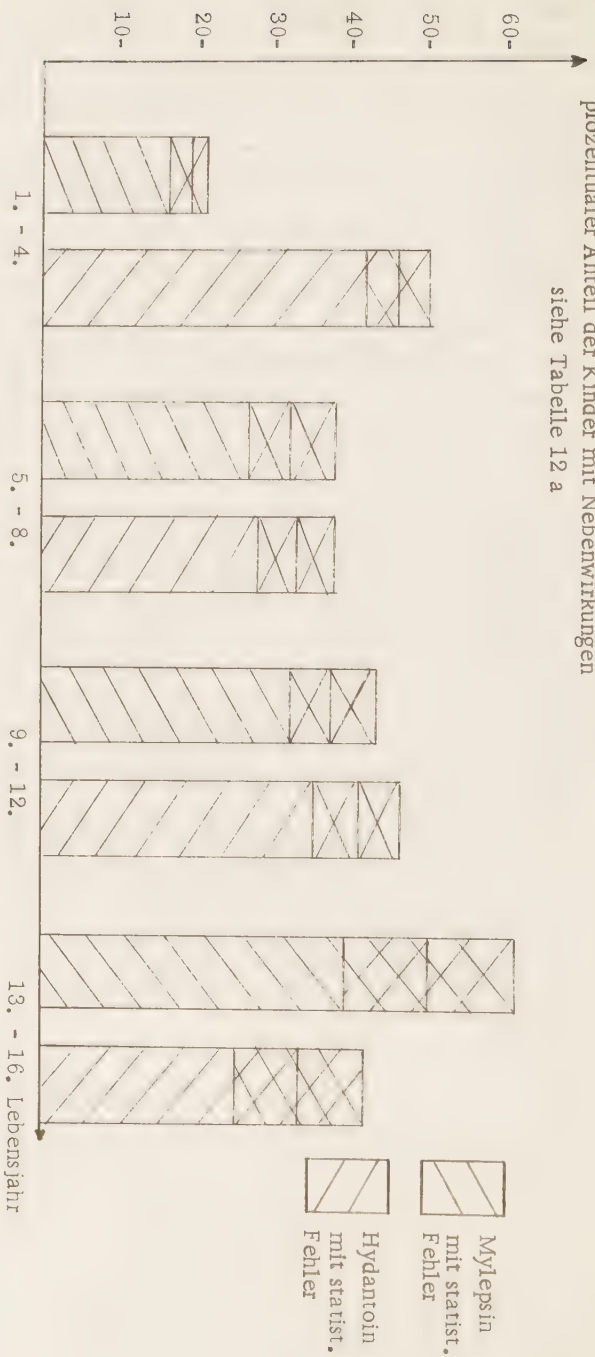
TABELLE 12 a)

In Tabelle 12 und Abb. 6 ist die Anzahl der Kinder mit Nebenwirkungen (in Prozenten mit statistischem Fehler) bei Mylepsin- und Hydantoinbehandlung nebeneinander aufgetragen. Daraus läßt sich ersehen, daß die Werte der Mylepsinnebenerscheinungen mit dem Alter zunehmen und besonders niedrig in den ersten 4 Lebensjahren sind. Die Prozentzahlen der Hydantoinnebenwirkungen liegen zum größten Teil etwa gleich hoch wie die bei Mylepsintherapie. Deutlich wird ein Unterschied aber in den ersten 4 Lebensjahren. Hier liegen die Hydantoinnebenwirkungen signifikant über denen bei Mylepsin. - Im 13. - 16. Lebensjahr scheint Mylepsin mehr Nebenerscheinungen als Hydantoin zu machen.

Da die Zahlenangaben von Tridione und den Succinimiden zu klein sind, wird auf entsprechende Kurven verzichtet.

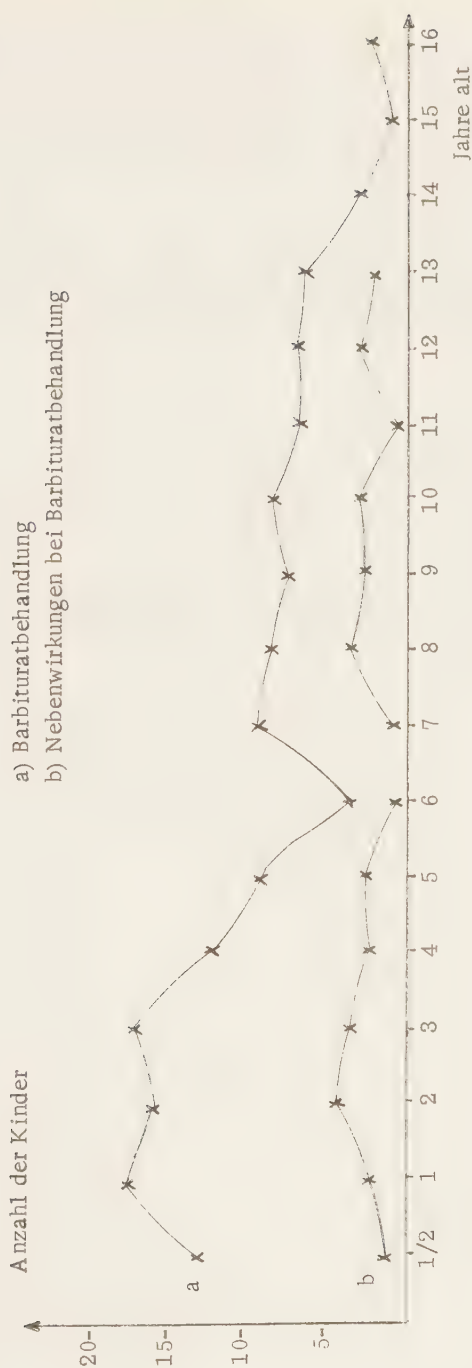
Kurve 4 stellt das Verhältnis zwischen der Behandlung mit Barbituraten und den Nebenwirkungen dar.

prozentualer Anteil der Kinder mit Nebenwirkungen  
siehe Tabelle 12 a



graphische Darstellung der Anzahl der Kinder mit Nebenwirkungen ausgedrückt in % in Bezug auf die Anzahl der behandelten Kinder.

Abb. 6 a)



KURVE 4

Der weite Abstand der beiden Kurven im frühen Kindesalter ist eindeutig; das bedeutet, daß auch die Barbiturate in den ersten Lebensjahren besonders gut verträglich sind.

Im Alter von 8 Jahren aufwärts treten die Nebenwirkungen prozentual häufiger auf, lassen aber kein weiteres Zunehmen erkennen.

In Abb. 7 ist das gleiche Ergebnis zu erkennen, hier sind wieder die Nebenwirkungen in Prozenten mit ihren statistischen Abweichungen angegeben.

In diesem Absatz sollen die Nebenerscheinungen auf ihren Schweregrad geprüft werden, und zwar geschieht dies nach den Konsequenzen auf den Behandlungsverlauf, zu denen die Nebenwirkungen geführt haben. Hierbei wird unterschieden:

- 1.) keine Dosisänderung
- 2.) Dosisverminderung
- 3.) Absetzen der Medikation
- 4.) kurzfristiges Absetzen, danach erneute Behandlung mit dem gleichen Antikonvulsivum.
- 5.) Zusatz eines anderen Medikamentes, z. B. Coffein.

In den folgenden beiden Tabellen werden die Werte für Mylepsin- und Zentropilbehandlung angegeben.

| Zentropil                       | Summe                | allgem.<br>Unver-<br>träglichk. | allerg.<br>Reak-<br>tion | toxische<br>Erschei-<br>nungen | Gingiva-<br>hyper-<br>plasie |
|---------------------------------|----------------------|---------------------------------|--------------------------|--------------------------------|------------------------------|
| 1.) keine Dosis-<br>änderung    | 30 = 28,3 %<br>+ 4,4 | 7                               | 10                       | 10                             | 3                            |
| 2.) Dosisver-<br>minderung      | 24 = 22,6 %<br>+ 4,1 | 9                               | 3                        | 12                             |                              |
| 3.) Absetzen                    | 64 = 60,4 %<br>+ 4,8 | 19                              | 15                       | 28                             | 2                            |
| 4.) kurzfristi-<br>ges Absetzen | 5 = 4,7 %<br>+ 2,1   | 2                               |                          | 3                              |                              |
| 5.) Zusatz                      | 2 = 1,9 %<br>+ 1,3   | 1                               |                          | 1                              |                              |

TABELLE 13

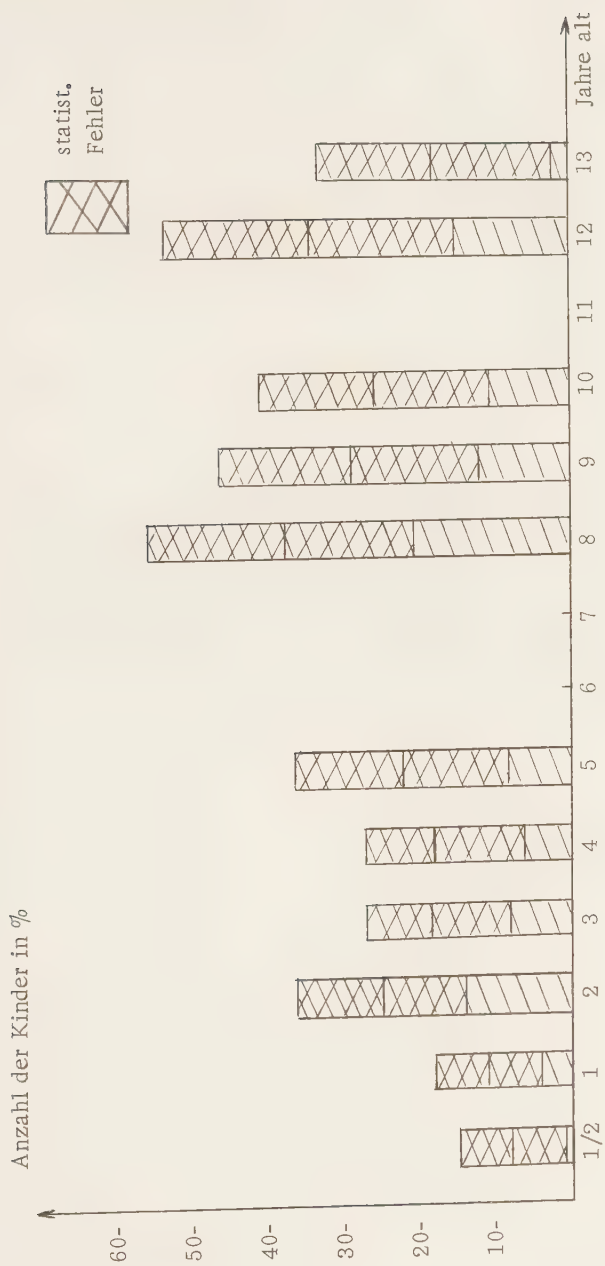


Abb. 7

| Mylepsin                      | Summe                | Allgemein-<br>erschei-<br>nungen | allerg.<br>Reak-<br>tion | Überdosie-<br>rungser-<br>scheinungen | Wesens-<br>verände-<br>rung |
|-------------------------------|----------------------|----------------------------------|--------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|
| 1.) Keine Dosis-<br>änderung  | 45 = 47,9 %<br>+ 5,2 | 12                               | 8                        | 18                                    | 7                           |
| 2.) Dosisver-<br>minderung    | 22 = 23,4 %<br>+ 4,4 | 5                                | 3                        | 11                                    | 3                           |
| 3.) Absetzen                  | 36 = 38,3 %<br>+ 5,0 | 7                                | 9                        | 9                                     | 11                          |
| 4.) kurzfristiges<br>Absetzen | 8 = 8,5 %<br>+ 2,9   | 3                                | 2                        | 3                                     |                             |
| 5.) Zusatz                    | 4 = 4,3 %<br>+ 2,1   | 2                                |                          | 1                                     | 1                           |

TABELLE 14

Bei diesen beiden Medikamenten, die bei der Münchener Untersuchung am eingehendsten besprochen werden, sind auch in den Tabellen 13 und 14 die Nebenwirkungen in die vier großen Gruppen unterteilt, ebenso wie zu Beginn dieser Arbeit. Außerdem ist jeweils die Summe der Kinder angegeben, und diese Zahlen sind in der folgenden Abbildung in Prozenten bezogen auf die Anzahl der Kinder mit Nebenwirkungen bei dem jeweiligen Medikament dargestellt.

Anzahl der Kinder in % (siehe Tabelle 13 und 14)

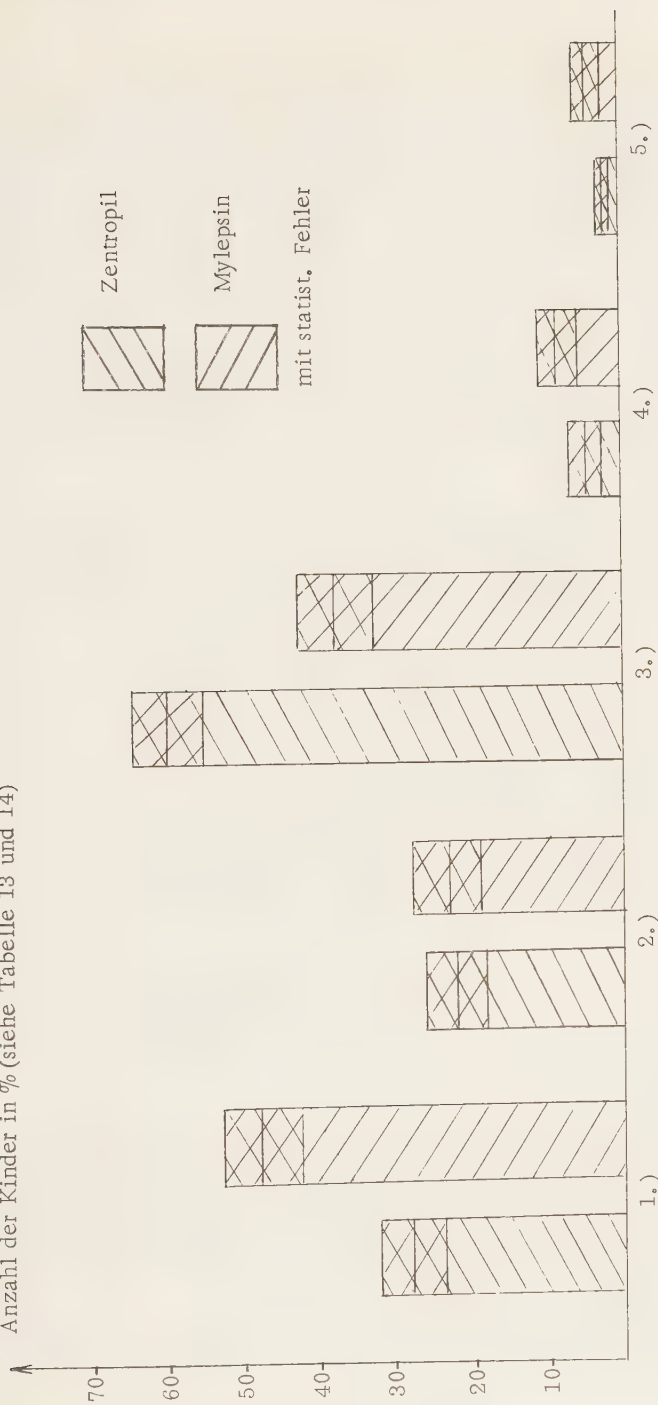


Abb. 8

Unter der Zentropilbehandlung sind die Nebenerscheinungen am häufigsten, die ein Absetzen der Medikation zur Folge haben. Bei der Mylepsintherapie haben jedoch die leichteren Formen den Vorrang, die keine Dosisänderung erzwingen. Erst an zweiter Stelle stehen die Nebenwirkungen, die zum Absetzen führen. Dieser Unterschied wird bei Berücksichtigung des statistischen Fehlers geringer. - Hieraus läßt sich zusammenfassen, daß bei Zentropil schwerwiegende, bei Mylepsin dagegen solche Nebenreaktionen überwiegen, die ohne Dosisänderung wieder zurückgehen, also keinen Einfluß auf die Behandlung ausüben.

Im Folgenden sollen die beiden Tabellen 13 und 14 eingehender betrachtet werden. Zunächst Tabelle 13. Unter den allgemeinen Unverträglichkeitserscheinungen, die zum Absetzen führten, treten die späten gastro-intestinalen Erscheinungen in den Vordergrund. Als Zusatz bekam ein Kind Coffein zur Bekämpfung der Müdigkeit.

Die allergischen Reaktionen führen meistens zum Absetzen der Medikation, d.h. besonders die Exantheme. Isolierte Eosinophilien bewirken keine Dosisänderung (7 von 10 Kindern). Die gleiche Erfahrung haben auch BAMBERGER und MATTHES (2) gemacht.

Toxische Erscheinungen erzwingen sehr oft das Absetzen des Medikamentes, aber auch häufig nur eine Reduktion der Dosis. Daß die Zahl der Nebenwirkungen ohne Dosisänderung so hoch ist, ist vermutlich darauf zurückzuführen, daß in dieser Tabelle auch die Nebenerscheinungen angeführt sind, die bei einer Kombination von Zentropil mit anderen Antikonvulsiva aufgetreten sind. Von den 10 toxischen Erscheinungen ohne Dosisänderung sind nur 2 durch "reine" Zentropilbehandlung hervorgerufen, die übrigen 8 durch "kombinierte" Zentropilmedikation. - Ein Kind bekam zur Dämpfung einer aufgetretenen Unruhe Prominal.

Die Gingivahyperplasie führt zum Absetzen des Zentropils oder auch zu keiner Dosisänderung. In der Literatur wird von MATTHES (25) und von BAMBERGER und MATTHES (2) das Absetzen als Folge auf eine Gingivahyperplasie angegeben.

Aus Tabelle 14 läßt sich entnehmen, daß die Allgemeinerscheinungen bei Mylepsin meistens nicht zu einer Dosisänderung zwingen. Diese relativ häufige Begleiterscheinung des Mylepsins, die gelegentlich auch bei Steigerung der Dosis verschwindet, ist u. a. auch von BAMBERGER und MATTHES (2) beschrieben. Die Allgemeinerscheinungen sollen manchmal schon nach 1/2 Tablette zu beobachten sein und gehen ohne Dosisänderung zurück. - Zweimal wurde Müdigkeit mit Coffein behandelt.

Die Konsequenzen auf die Allergie bestehen hauptsächlich in Absetzen des Mylepsins. In 3 von den 8 Fällen ohne Änderung der Medikation lag nur eine isolierte Eosinophilie vor, in den restlichen 5 Fällen war jeweils ein allergisches Exanthem aufgetreten, welches eigentlich zum Absetzen oder mindestens zur Reduktion führen mußte. Bei diesen Kindern war aber Mylepsin mit anderen Antikonvulsiva kombiniert, auf die vermutlich die Allergie zurückgeführt wurde. - Bei einem Kind wurde Mylepsin auf Grund einer allergischen Reaktion abgesetzt, bei erneutem Behandlungsversuch mit Mylepsin traten aber die gleichen Erscheinungen wieder auf.

Unter den Folgen, die die Überdosierungszeichen hervorriefen, ist "keine Dosisänderung" zahlenmäßig am stärksten vertreten. Erst an zweiter Stelle folgen Dosisverminderung und Absetzen der Medikation. Die beiden letzten Konsequenzen werden u. a. von DREYER (10) bei toxischen Reaktionen gefordert. Die Angabe der 18 Kinder ohne Dosisänderung läßt sich vielleicht damit erklären, daß 8 von ihnen an Granulozytopenien litten, auf die schon an früherer Stelle hingewiesen wurde (S. 17 und S. 20) und die nie Änderungen der Therapie verursachten. 7 weitere Kinder hatten die Überdosierungszeichen bei "kombinierter" Behandlung, so daß die Änderung der Dosis eines anderen Antiepileptikums ausreichte, um die Reaktion zum Verschwinden zu bringen.

Eines der Kinder hatte am ersten Tag der Behandlung mit 1 Tablette starkes Erbrechen, so daß Mylepsin abgesetzt werden mußte. Bei nochmaliger einschleichender Behandlung blieben die Nebenwirkungen aus. - Einmal wurden wegen Unruhezuständen Luminaletten zusätzlich verabreicht.

Die Wesensveränderung, die eigentlich zu den Überdosierungszeichen gerechnet wird, wurde in der Tabelle gesondert angeführt, da sie eine der häufigsten Nebenreaktionen bei Mylepsinbehandlung darstellt. Die Wesensveränderungen zwangen am häufigsten von allen Nebenwirkungen zum Absetzen des Mittels. - Nur einmal wurde Prominal zur Dämpfung der Wesensveränderung gegeben. Bei einem anderen Kind wurden nach Absetzung bei erneutem Behandlungsversuch mit Mylepsin wieder Wesensveränderungen beobachtet.

In der folgenden Aufstellung wird eine Übersicht über die übrigen Antikonvulsiva nach den gleichen Gesichtspunkten gegeben.

|                            | Mesantoin | Succinimide | Barbiturate | Tridione |
|----------------------------|-----------|-------------|-------------|----------|
| 1.) keine Dosisänderung    | 15        | 14          | 9           | 5        |
| 2.) Dosisverminderung      | 6         | 3           | 6           |          |
| 3.) Absetzen               | 6         | 11          | 10          | 6        |
| 4.) kurzfristiges Absetzen | 3         |             | 4           |          |

TABELLE 15

Nach den Werten der Tabelle sind die Mesantoinnebenwirkungen als relativ leicht anzusehen, da sie sehr oft zu keiner Dosisänderung Veranlassung gaben. Es muß aber darauf hingewiesen werden, daß alle Kinder ohne Dosisänderung unter einer "kombinierten" Mesantoinbehandlung standen. - Von 6 Kindern mit allergischen Reaktionen hatten 3 lediglich eine Eosinophilie, die keine Änderung der Dosis notwendig machte, bei den übrigen 3 Kindern mit schweren Exanthen etc. mußte Mesantoin abgesetzt werden.

Die Nebenwirkungen der Succinimidbehandlung bewirkten etwa in der Hälfte der Fälle keine Dosisänderung und bei den restlichen Kindern ein Absetzen oder Reduzieren der Medikation. - Bei 6 Kindern wurden die Succinimide auf Grund von toxischen Erscheinungen abgesetzt, 2 mal wegen eines aufgetretenen Exanthems und 2 mal wegen gastro-intestinaler Beschwerden. Zwei Kinder bekamen bei starkem Erbrechen statt Kapseln Suxinutinsaft. Bei den meisten Kindern mit Magen-Darm-Beschwerden brauchte die Medikation nicht geändert zu werden (8 mal). MATTHES und MALLMANN-MÜHLENBERGER (26) geben an, daß ein Ersatz der Kapseln durch Saft ohne Erfolg bliebe. Sie haben von 9 Patienten mit Magen-Darmstörungen nur bei einem Succinimide absetzen müssen. GAUTIER (13) weist darauf hin, daß die meisten Nebenwirkungen der Succinimide ohne Dosisänderung wieder verschwinden. - Bei einer isoliert aufgetretenen Eosinophilie war wie bei den bereits besprochenen Antikonvulsiva keine Änderung der Therapie notwendig (2 Kinder).

Ein großer Teil der Nebenreaktionen bei Barbituratbehandlung hatte keinen Einfluß auf den Behandlungsverlauf (4 mal Eosinophilie, 3 mal Magenbeschwerden, 2 mal Müdigkeit) oder führten zum Absetzen des Prominals (3 mal Wesensveränderung, 2 mal Allergie, 1 mal Magenbeschwerden, 1 mal Ataxie, 3 mal Müdigkeit). - Nach einer Absetzung auf Grund allergischer Erscheinungen wurde eine erneute Barbituratbehandlung versucht, worauf das Kind wieder mit einer allergischen Reaktion antwortete.

Mehr als die Hälfte der Nebenreaktionen von Tridione machten Absetzen erforderlich. Bei einem Kind wiederholten sich die Nebenwirkungen bei einem erneuten Behandlungsversuch. - BAMBERGER und MATTHES (2) und DREYER (7) stellten fest, daß die Tridionenebenwirkungen meistens zur Reduktion oder zum Absetzen der Medikation führen.

Die Frage, ob eine allergische Diathese bei den Kindern oder in den Familien eine große Rolle beim Auftreten von Nebenerscheinungen auf antikonvulsive Behandlung spielt, ist kurz abzuhandeln.

Insgesamt wurde bei 20 Kindern mit Nebenwirkungen eine allergische Dia-

these in den weiteren Familienanamnesen festgestellt, bei weiteren 7 Kindern mit Nebenreaktionen wurde eine Allergieneigung in der Eigenanamnese gefunden. Jedoch trat nur bei 4 (= 8,2 % + 3,9 bezogen auf alle Kinder mit allergischen Reaktionen) der 27 Kinder eine Allergie als Nebenwirkung auf, im übrigen wurden vorwiegend toxische Nebenreaktionen beobachtet.

Zusammenfassend ist also zu sagen, daß eine allergische Diathese keine entscheidende Rolle spielt, zumal bei 66 Kindern (= 16,8 % + 1,9 bezogen auf alle Kinder ohne Nebenwirkungen) eine Neigung zur Allergie in der Familien- bzw. Eigenanamnese bekannt ist, ohne daß die Kinder Nebenwirkungen jeglicher Art bei der antikonvulsiven Therapie aufwiesen. - In der folgenden Tabelle sind die verschiedenen Formen der Allergie aufgeführt.

| in der weiteren<br>Familien- und<br>Eigenanamnese | von insgesamt<br>394 Kindern<br>ohne Neben-<br>wirkungen | von insgesamt<br>141 Kindern<br>mit toxischen etc.<br>Nebenwirkungen | von insgesamt<br>49 Kindern<br>mit allergi-<br>schen Reaktionen |
|---------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Asthma                                            | 38                                                       | 13                                                                   | 2                                                               |
| Exanthem                                          | 5                                                        | 1                                                                    |                                                                 |
| Ekzem                                             | 14                                                       | 7                                                                    |                                                                 |
| Arzneimittel-, Nahrungs-<br>mittelallergie        | 7                                                        | 2                                                                    | 2                                                               |
| Heuschnupfen                                      | 2                                                        |                                                                      |                                                                 |
| Summe                                             | 66 = 16,8 %<br>+ 1,9                                     | 23 = 16,3 %<br>+ 3,1                                                 | 4 = 8,2 %<br>+ 3,9                                              |

TABELLE 16

Tabelle 17 soll die unterschiedlichen Möglichkeiten des gehäuftten Auftretens von Nebenerscheinungen bei den Kindern darstellen.

|                                                                                                 | Anzahl der<br>Kinder |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| 1.) mehrmaliges Auftreten von Nebenwirkungen bei einem Kind.                                    | 46                   |
| 2.) mehrmaliges Auftreten einer Nebenwirkung bei dem gleichen Medikament und dem gleichen Kind. | 8                    |
| 3.) Auftreten unterschiedlicher Nebenwirkungen bei dem gleichen Medikament bei einem Kind.      | 11                   |
| 4.) Auftreten unterschiedlicher Nebenwirkungen bei verschiedenen Medikamenten bei einem Kind.   | 32                   |
| 5.) mehrmaliges Auftreten einer Nebenwirkung bei verschiedenen Medikamenten bei einem Kind.     | 30                   |

zu 2.)

Müdigkeit und Wesens-  
veränderung

2x

Wesensveränderung

1x

Exanthem

2x

Benommenheit

1x

Ataxie

1x

Schwindel und

Erbrechen

1x

zu 5.)

allergische Reaktion

8x

Wesensveränderung

6x

Ataxie

4x

Erbrechen und Übelkeit

4x

Müdigkeit

2x

Erbrechen und Wesensver-  
änderung

1x

Benommenheit und Wesens-  
veränderung

1x

Müdigkeit, Erbrechen  
und Fieber

1x

Schwindel und Erbrechen

1x

Leukopenie

1x

Ataxie und Müdigkeit

1x

TABELLE 17

Die unter 1.) aufgeführte Zahl ist nicht mit den übrigen 4 Werten zu vergleichen, sie gibt lediglich an, daß von den 180 Kindern, bei denen Nebenwirkungen aufgetreten sind, 46 Kinder häufiger als einmal Nebenerscheinungen bei der antikonvulsiven Therapie hatten.

Das mehrmalige Vorkommen einer Nebenwirkung bei dem gleichen Medi-

kament und bei dem gleichen Kind (2.)) wurde relativ selten beobachtet. Es handelte sich dabei meistens um Wesensveränderungen und allergische Exantheme, vorwiegend bei Mylepsintherapie.

Etwas häufiger traten unterschiedliche Nebenwirkungen bei dem gleichen Medikament und dem gleichen Kind auf (3.)). 7 Kinder hatten zweimal verschiedene Formen von toxischen Erscheinungen, diese Kinder könnten eventuell auch zu Punkt 2.) gezählt werden. 4 Kinder hatten nacheinander toxische und allergische Reaktionen bei dem gleichen Medikament.

Die meisten Kinder der Tabelle 17 litten unter unterschiedlichen Nebenwirkungen bei verschiedenen Medikationen (4.)). Hierbei ist infolgedessen keine Neigung zu einer bestimmten Nebenreaktion festzustellen.

Dagegen ist aus der Anzahl der Kinder unter 5.) zu entnehmen, daß eine relativ große Zahl von Kindern die Neigung zu einer bestimmten Nebenwirkung vermuten lassen, die bei verschiedenen Medikamenten immer wieder auftreten. Bei 2 Kindern wiederholt sich die Nebenerscheinung 3 mal, bei 2 weiteren sogar 4 mal, sonst jeweils nur 2 mal. - Die am häufigsten sich wiederholende Nebenwirkung ist die allergische Reaktion; bei diesen Kindern scheint also doch mindestens eine spezifische allergische Diathese eine Rolle zu spielen. - Ob eine ausgesprochene Neigung zu den anderen angeführten Arten der Nebenwirkungen bei den Kindern besteht, ist fraglich, denn diese Nebenerscheinungen gehören sowieso zu den häufig auftretenden Reaktionen bei der Behandlung mit Antikonvulsiva.

## ZUSAMMENFASSUNG

Von 569 Kindern, bei denen innerhalb von 5 Jahren (1959 - 1963) in der Münchener Universitätskinderklinik die Behandlung mit antiepileptischen Medikamenten stationär eingeleitet wurde, bekamen  $175 = 30,7\% \pm 1,9$  Nebenwirkungen. In dieser Arbeit wurden folgende Antikonvulsiva betrachtet:

|             |                    |    |                  |
|-------------|--------------------|----|------------------|
| Mylepsin    | mit Nebenwirkungen | in | $24,5\% \pm 2,2$ |
| Zentropil   | " "                | "  | $38,1\% \pm 2,9$ |
| Barbiturate | " "                | "  | $16,3\% \pm 3,0$ |
| Succinimide | " "                | "  | $40,6\% \pm 6,3$ |
| Mesantoin   | " "                | "  | $41,8\% \pm 6,7$ |
| Tridione    | " "                | "  | $29,1\% \pm 9,6$ |

Die Arten der Nebenerscheinungen wurden im einzelnen aufgeführt und in ihrer Häufigkeit miteinander verglichen. Daraus resultierte, daß Ataxie und Exantheme bei Zentropil weit häufiger auftreten als bei Mylepsin. Die Mesantoinnebenwirkungen entsprechen etwa denen bei Zentropilmedikation. Unter den relativ seltenen Nebenwirkungen bei der Behandlung mit Barbituraten überwiegt die Müdigkeit.

Ein Vergleich der Altersverteilung im Hinblick auf die Behandlung und das Auftreten von Nebenwirkungen ergab, daß sowohl Mylepsin als auch die Barbiturate in den ersten 4 - 5 Lebensjahren weniger toxisch wirken als später und entsprechend weniger Nebenerscheinungen hervorrufen. Bei den Hydantoinen ist dagegen keine solche geringe Anzahl der Nebenwirkungen im jüngsten Alter zu beobachten.

Der Schweregrad der Nebeneffekte wurde an Hand der Konsequenzen, die diese Reaktionen in dem weiteren Behandlungsverlauf erforderten, untersucht. Dabei stellte sich heraus, daß Zentropil in den meisten Fällen abgesetzt werden mußte. Mylepsin brauchte häufig nicht einmal in der Dosis vermindert zu werden, erst an zweiter Stelle stehen hier die Absetzungen.

Weiter wurde festgestellt, daß eine allergische Belastung in der weiteren Familien- und früheren Anamnese des Patienten selbst bei dem Auftreten von Nebenwirkungen gegen Antikonvulsiva keine entscheidende Rolle spielt. Nur  $8,2\% \pm 3,9$  aller Kinder mit allergischen Reaktionen weisen eine allergische Belastung auf. Demgegenüber haben  $16,8\% \pm 1,9$  eine allergische Diathese in der Vorgeschichte, aber keinerlei Nebenwirkungen bei der antikonvulsiven Behandlung.

## L I T E R A T U R

- 1) Bamberger, Ph.                    Ist Epilepsie heilbar?  
M kurse ärztl. Fortbild. 12, S. 137, 1962
- 2) Bamberger, Ph.                    Anfälle im Kindesalter  
A. Matthes  
Verlag Karger, Basel, S. 299, 1959
- 3) Briggs, J. N.                    Toxic effects of Tridione  
J. L. Emery  
Lancet I, S. 59, 1949
- 4) Cartellieri, L.                    Klinische Erfahrungen mit dem Antiepilepticum  
Mylepsin  
Med. Klin. 51, S. 986, 1956
- 5) Ceranke-Höfermayer, S.        Therapeutische Erfahrungen mit Mysoline  
Wien. med. Wsch. 103, S. 849, 1953
- 6) Doose, H.                    Zur Therapie der pyknoleptischen Absencen mit  
Suxinutin  
Scheffner, D.  
Kinderärztl. Praxis 12, 1960
- 7) Dreyer, R.                    Die Behandlung der Epilepsien  
Psychiatrie der Gegenwart, Band II, S. 778
- 8) Dreyer, R.                    Erfahrungen mit Mesantin  
Dtsch. med. Wsch. 79, S. 1215, 1954
- 9) Dreyer, R.                    Zur Praxis der petit mal Epilepsiebehandlung  
D. Nervenarzt 26, S. 225, 1955
- 10) Dreyer, R.                    Erfahrungen mit Mylepsin in der Epilepsiebe-  
handlung  
Dtsch. med. Wsch. 81, S. 1681, 1956
- 11) Dreyer, R.                    Die Epilepsie  
Almanach für Neurologie und Psychiatrie 1961,  
S. 37
- 12) Dumermuth, G.                Klinik und Therapie der Absenzenepilepsie  
Schweiz. med. Wsch. 92, S. 802, 1962
- 12a) Färber, D.                    Epidermoysis acuta toxica  
D. Knorr,  
Lyell-Syndrom  
P. Schweier  
C. Weiner  
pädiat. prax. 4, S. 69, 1964



- 25) Matthes, A. Moderne Therapie der zerebralen Anfallskrankheiten  
M Kurse ärztl. Fortbild. 11, S. 721, 1961
- 26) Matthes, A.  
E. Mallmann-Mühlberger Erfahrungen bei der Behandlung kleiner epileptischer Anfälle im Kindesalter mit Methyl-äthyl-Succinimid (MAS)  
Münch. med. Wsch. 104, S. 23, 1962
- 27) Müller, K. Erythema exsudativum multiforme majus (Stevens-Johnson-Syndrom) infolge Suxinutinüberempfindlichkeit  
Zschr. Kinderhk. 88, S. 548, 1963
- 28) Poeck, K. Einst und jetzt: Die Entwicklung der medikamentösen Epilepsie-Behandlung seit A. Hauptmann  
Münch. med. Wsch. 44, S. 2117, 1962
- 29) Sorel, L. Action antiépileptique expérimentale et clinique du Zarontin  
Acta Neurol. Psychiatr. Begl. 6, S. 551, 1960
- 30) Sperling, E.  
A. Stender "Tic douloureux" und Gesichtsschmerz  
Dtsch. Zschr. Nervenhk. 173, S. 161, 1955
- 31) Spinner, A. Indikation und Wirkung von Suxinutin bei Petit-mal-Epilepsien  
Münch. med. Wsch. 103, S. 21, 1961
- 32) Stauder, K. H. Über Fortschritte der Pharmakotherapie in Neurologie und Psychiatrie  
Fortsch. d. Neurol., Psychiatr. 19, S. 101, 1951
- 33) Vossen, R. Über die antikonvulsive Wirkung von Succinimiden  
Dtsch. med. Wschr. 83, S. 1227, 1958
- 34) Wenzel, E. Medikamentöse Epilepsitherapie und Mylepsin  
Zsch. ges. inn. Med. 11, S. 784, 1956
- 35) Wenzel, E. Neue Ergebnisse der Epilepsitherapie mit Mylepsin einschließlich katamnestischer Erhebungen an länger behandelten Epileptikern  
Zschr. ges. inn. Med. 14, S. 417, 1959
- 36) Ziehen, U. Vom gegenwärtigen Stand der Epilepsiebehandlung  
Fortsch. Medizin 73, S. 409, 1955

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. H.-D. Pache für die Überlassung des Themas und für seine Hilfe bei der Bearbeitung.

Für die Durchsicht danke ich Herrn Professor Dr. A. Wiskott,

## LEBENS LAUF

Am 3. September 1940 wurde ich als zweites Kind des Amtsgerichtsrats Hans-Joachim Dentzien und seiner Ehefrau Barbara, geb. Schultze in Hannover geboren. Mein Vater ist seit 1944 in Rumänien vermißt. Mein Bruder ist Referendar in Hannover.

Meine Kindheit verlebte ich in Hannover und in Schlesien. 1947 wurde ich in Hannover eingeschult; ich besuchte vier Jahre die Volksschule und von 1951 bis zum Frühjahr 1960 die Helene Lange-Schule in Hannover, ein naturwissenschaftlich-mathematisches Gymnasium, wo ich das Abitur bestand.

Im Frühjahr 1960 immatrikulierte ich mich an der medizinischen Fakultät München. Ostern 1961 bestand ich hier die naturwissenschaftliche Vorprüfung und Ostern 1963 die ärztliche Vorprüfung.

Das folgende Semester studierte ich in Freiburg und kam danach nach München zurück, wo ich mein Studium mit dem medizinischen Staatsexamen am 23. 8. 1966 beendete.

Seit 1. 10. 1966 arbeite ich als Medizinalassistentin in der Universitäts-hautklinik in München.





